

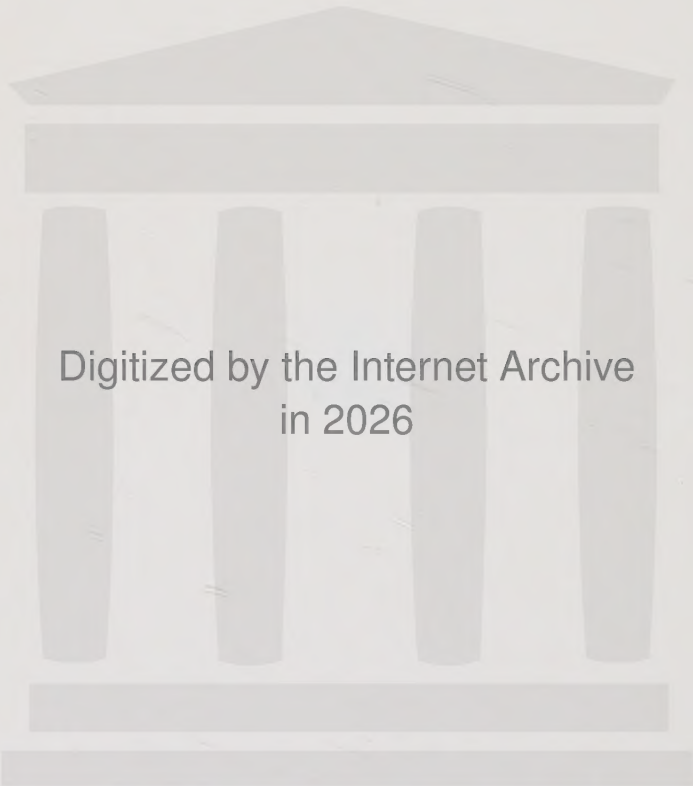
ÜBERLEBENSZEIT BEI
MYELOPROLIFERATIVEN KRANKHEITEN
IN BEZIEHUNG ZUM HISTOLOGISCHEN
TYP UND FIBROSEGRAD

Gerhard Helmer

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0031

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik
an der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München (Vorstand: Professor
Dr. E. Buchborn) und aus der Arbeitsgruppe für
Hämatomorphologie im Institut für Hämatologie
der Gesellschaft für Strahlen- und Umwelt-
forschung mbH, München
(Vorstand: Professor Dr. R. Burkhardt)

ÜBERLEBENSZEIT BEI MYELOPROLIFERATIVEN
KRANKHEITEN IN BEZIEHUNG ZUM HISTOLOGISCHEN
TYP UND FIBROSEGRAD

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Helmer
aus Viechtach

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Burkhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 07. 1987

A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
1. <u>Fasergehalt des Knochenmarks bei CMPD</u>	2
1.1 Polycythaemia vera	2
1.2 Chronische Myeloische Leukämie	2
1.3 Reifzellige Megakaryozytäre Myelose	3
1.4 Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose	3
1.5 Myelofibrose/Osteomyelosklerose	3
2. <u>Lebenserwartung bei CMPD</u>	5
2.1 Polycythaemia vera	5
2.2 Chronische Myeloische Leukämie	7
2.3 - 4 Reifzellige und Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose	11
2.5 Myelofibrose/Osteomyelosklerose	11
3. <u>Todesursachen bei CMPD</u>	13
3.1 Polycythaemia vera	13
3.2 Chronische Myeloische Leukämie	13
3.3 - 4 Reifzellige und Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose	13
3.5 Myelofibrose/Osteomyelosklerose	14
4. <u>Zusammenfassung der Literaturergebnisse</u>	14
C. Patientengut und Methodik	16
1. Patientengut	16
2. Materialgewinnung	16
3. Erfassung der medianen Überlebenszeit	16
3.1 Definition	
3.2 Datengewinnung	17
4. Erfassung der Todesursachen	17
5. Datenverarbeitung	17

D.	Definition der verschiedenen Krankheitsgruppen	19
1.	Hauptdiagnosen	19
2.	Histologische Gruppen	21
3.	Hämatologische Gruppen	23
3.1	Hämatologische Hauptgruppen	23
3.2	Hämatologische Untergruppen	24
E.	Resultate	25
1.	Gesamtkollektiv	25
1.1	Hauptdiagnosen	25
1.2	Beobachtungszeitraum	25
1.3	Anteil der verstorbenen und noch lebenden Patienten am Gesamtkollektiv am 31. 7. 1984	27
1.4	Anteil der verstorbenen Patienten am Gesamtkollektiv pro durchschnittlichem Beobachtungszeitraum	28
2.	Unterteilung des Patientenkollektivs nach den verschiedenen Hauptdiagnosen	29
2.1	Vergleich der Hauptdiagnosen nach dem Fasergehalt der Beckenkammbiopsie	29
2.1.1	Polycythaemia vera (PV)	29
2.1.2	Chronische Myeloische Leukämie (CML)	30
2.1.3	Reifzellige Megakaryozytäre Myelose (PT)	31
2.1.4	Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose (U.MegM)	32
2.1.5	MegMix	33
2.1.6	GranMix	34
2.1.7	Myelofibrose (MF)	35
2.1.8	Osteomyelosklerose (OMS)	35
2.2	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zum Fasergehalt bei den Diagnose-Gruppen: unbehandelte Fälle	36
2.2.1	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei PV	38
2.2.2	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei CML	41

2.2.3	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei PT	43
2.2.4	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei U.MegM	45
2.2.5	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei MegMix	47
2.2.6	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei GranMix	49
2.2.7	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei MF	51
2.3	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zum Fasergehalt bei den Diagnose-Gruppen: behandelte Patienten	53
2.3.1	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei PV	55
2.3.2	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei CML	57
2.3.3 - 6	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei PT, U.MegM, GranMix und MegMix	59
2.3.7	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei MF	60
2.4	Vergleich von zum Myelotomiezeitpunkt bereits behandelten und unbehandelten Patienten	62
3.	Unterteilung des zum Myelotomiezeitpunkt nicht behandelten Patientenkollektivs nach speziellen histologischen Gruppen	72
3.1	Vergleich der medianen Überlebenszeit der histologischen Gruppen	72
3.2	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zum OMS-Grad bei OMS	74
4.	Unterteilung des zum Myelotomiezeitpunkt unbehandelten Patientenkollektivs nach hämatologischen Gruppen	77

4.1	Vergleich der medianen Überlebenszeit nach hämatologischen Hauptgruppen	77
4.2	Vergleich der medianen Überlebenszeit nach hämatologischen Untergruppen	79
5.	Todesursachen bei CMPD	84
F.	Diskussion	87
G.	Zusammenfassung	94
H.	Literaturverzeichnis	96
I.	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	111

A. Einleitung

Erstmals wurden 1951 von Dameshek (19) verschiedene Krankheitsbilder unter dem Begriff "myeloproliferative disorders" zusammengefaßt, nämlich die Chronische Myeloische Leukämie, die Polycythaemia vera, die Thrombozythämie, die Erythroleukämie und die Osteomyelofibrose, und als unterschiedliche Manifestationen einer neoplastischen Störung der Blutbildung im Knochenmark gedeutet. Diese Einteilung hat durch neuere histologische Befunde Veränderungen und Ergänzungen erfahren, deren praktische Bedeutung auch von einer unterschiedlichen Lebenserwartung abhängt.

Aufgabe dieser Studie war es, den Einfluß der Markfibrose auf das Überleben bei den Haupt- und Untergruppen der chronischen myeloproliferativen Syndrome (CMPS) zu untersuchen.

B. Literaturübersicht

1. Fasergehalt des Knochenmarks bei CMPD

1.1 Polycythaemia vera

In manchen Fällen liegt bereits zum Diagnosezeitpunkt eine diskrete Retikulinfaservermehrung vor, die auf einer Zunahme von argentophilen Fasern beruht (26, 50, 91, 95). Der Retikulinfaservermehrung folgt die Kollagenfaserbildung. Im weiteren Verlauf der Erkrankung steigt der Faseranteil am Knochenmark, und es entstehen Zonen mit verdichteten, wenig verzweigten Faserzügen. Gleichzeitig schwindet der Zellgehalt des Knochenmarks (25, 26).

Die Faserbildung ist vor allem um die Blutgefäße herum stark ausgeprägt (Sinuswandfibrose) (14).

In ungefähr 25 % der Fälle geht die Polycythaemia vera in eine Myelofibrose über (19, 106, 117, 119).

Eine zytostatische oder ^{32}P -Therapie beeinflusst die Faserentstehung nicht wesentlich (23, 48, 98, 115). Sie ist wahrscheinlich eine Reaktion auf Nebenprodukte des myeloproliferativen Prozesses selbst (64).

1.2 Chronische Myeloische Leukämie

Fibrotische Markveränderungen sind nicht selten anzutreffen. Sie wurden zunächst als therapiebedingte Markfibrose gedeutet (17, 28, 43, 49, 63, 90). Heute ist man jedoch der Meinung, daß bei der Chronischen Myeloischen Leukämie bereits von Erkrankungsbeginn an eine Markfibrose vorhanden sein kann (18, 33, 37, 54, 108). Diese kann möglicherweise durch Radio- oder Chemotherapie verstärkt werden (18, 28, 33).

Die Markfibrose beginnt fokal, vor allem mit einer Vermehrung der argyrophilen Fasern (37). Im weiteren Krankheitsverlauf nimmt dann der Anteil der kollagenen Fasern zu. Es

entsteht ein dichtes retikuläres und kollagenes Faserge-
webe mit diffuser oder herdförmiger Ausbreitung im Knochen-
mark (29). Die Fasern lagern sich dabei nicht selten um
kleine Blutgefäße herum (51).

1.3 Reifzellige Megakaryozytäre Myelose

Bereits Hardisty et al. konnten gelegentlich fibrotische
Bezirke im Knochenmark beobachten (40).

Die Faserbildung beginnt mit einer spontan auftretenden
Vermehrung von Retikulinfasern, die schon in nicht thera-
pierten Frühphasen der Erkrankung auftritt. Der weitere
Verlauf zeigt eine erhebliche, diffuse Verstärkung des
Faseranteils im Knochenmark (24).

1.4 Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose

Es besteht nur eine geringgradige Vermehrung von Retiku-
linfasern, die manchmal im Finalstadium der Krankheit
stärker ausgeprägt ist (24).

1.5 Myelofibrose/Osteomyelosklerose

Oechslin beschreibt die Entstehung der Myelofibrose/Osteo-
myelosklerose so (75): Die ersten Veränderungen entstehen
in den Knochenabschnitten, die noch aktives, blutbildendes
Knochenmark besitzen. Am Anfang steht eine fleckförmige
fibröse Umwandlung des Marks. Dabei wandeln sich parallel
zur fortschreitenden Markfibrose die peripheren Fettmark-
abschnitte in blutbildendes Mark um. "Das blutbildende
Knochenmark flüchtet sich gewissermaßen vom Stammskelett
in die Peripherie und schafft damit die Grundlage und Vor-
aussetzung zur stufenweisen, weiteren fibrösen Markver-
ödung und damit zum endostalen Knocheneinbau auch in den
peripheren Skelettanteilen." (Oechslin, R. J.: Osteomyelo-
sklerose und Skelett, S. 227, Z. 22 - 26).



Oechslin konnte dabei einen phasenhaften Ablauf aufzeigen (75). Er unterscheidet drei Phasen:

1. Initialphase oder Fibroosteoklastische Phase

Man beobachtet eine fleckförmige Fibrosierung des Markes und eine Fibroosteoklasie. Das Knochenmark wandelt sich in feinfaseriges retikuläres Gewebe um, das aus spindelförmigen, regellos angeordneten Retikulumzellen und vielen Retikulinfasern besteht und meist nur noch kleine haemopoetische Inseln enthält. Aus den Retikulinfasern entwickeln sich zum Teil kollagene Fasern. Die initiale Osteoklasie findet an den in den fibrosierten Markinseln eingeschlossenen Knochenbälkchen statt, wobei Osteoklasten die Spongiosa buchtenförmig abbauen.

2. Zwischenphase oder Osteoidoplastische Phase

Hier erfolgt die Metaplasie des fibrosierten Knochenmarks und damit die Bildung von trabekulärem Osteoid. Die Knochenbälkchen bilden ein dichtes Maschenwerk, wodurch die kennzeichnende fleckförmige Sklerose des Knochens entsteht.

3. Stabilisationsphase oder Osteoplastische Phase

Nun erfolgt die Transformation des Osteoids in Faserknochen.

Ein anderer Weg, wie die Myelofibrose entstehen kann, wurde von anderen Autoren aufgezeigt. Sie beobachteten im Initialstadium umschriebene Marknekrosen. Es folgt im nächsten Schritt eine seröse Exsudation mit Ausbildung eines proteinreichen Marködems. Dieses Exsudat wird schließlich fibroretikulär ersetzt (1, 30, 49, 83, 104).

Das histomorphologische Faserbild sieht so aus: Das Knochenmark zeigt je nach Biopsiestelle teils normalen teils erhöhten Fasergehalt. Lange, sich nach und nach verdichtende Filamente folgen den perivaskulären Gefäßscheiden und den

retikulären Septen (13). Dünne Kollagenfaserbündel umgeben die Knochenmarkskapillaren (14, 51, 112). Das Endstadium der Myelofibrose zeigt dann oft breite Faserzüge (14).

Die Knochenbildung findet gern an Aufzweigungsstellen von arteriellen Kapillaren und entlang der Sinus statt (13).

2. Lebenserwartung bei CMPD

2.1 Polycythaemia vera

Eine Übersicht über bisher durchgeführte Studien gibt die Tabelle 1 wieder.

Neueste Untersuchungen geben eine mediane Überlebenszeit von 100 bis 134 Monaten an (3, 34).

Tabelle 1: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) bei
Polycythaemia vera

Nr.	Zeitraum	Autor	n	ÜLZ in m	
1	1940 - 1949	Videbaek	64	80	
2	1937 - 1953	Modan u. Lilienfeld	113	101	1)
			228	158	2)
3	1947 - 1954	Osgood	101	170	
4	1938 - 1955	Lawrence	231	158	
5	1949 - 1958	Calabresi u. Meyer	97	132	
6	- 1959	Szur et al.	-	150	
7	1933 - 1961	Chievitz u. Thiede	49	18	3)
			62	42	4)
			48	150	5)
8	- 1964	Osgood	-	150	
9	- 1964	Perkins et al.	127	163	
10	1950 - 1965	Tubiana et al.	296	192	
11	- 1966	Ledlie	-	150	
12	1978 - 1980	Georgii	95	100	
13	- 1983	Bartl et al.	830	134	

1) Aderlaß oder Phenylhydrazintherapie

2) ^{32}P i. v.

3) keine Therapie

4) Aderlaß

5) Röntgentherapie

2.2 Chronische Myeloische Leukämie

Die Angaben über die mediane Überlebenszeit schwanken zwischen 8,1 und 53,2 Monaten (s. Tab. 2).

Bartl et al. unterschieden zwei histologisch definierte Untergruppen mit unterschiedlicher Lebenserwartungen. Die Gruppe, in der die Granulo- und Megakaryozytopoiese stark proliferieren, zeigt eine längere mediane Überlebenszeit (42,0 m) als diejenige, in der nur die Granulozytopoiese allein dominiert (30,0 m) (3).

Eine bereits zum Diagnosezeitpunkt vorhandene Faserbildung im Knochenmark beeinflußt die Überlebenszeit negativ (37).

Tabelle 2: Mediane Überlebenszeit (ULZ) bei
Chronischer Myeloischer Leukämie

Nr.	Zeitraum	Autor	n	ULZ in m	
1	1905 - 1920	Schoen u. Bauer	32	12,6	
2	1898 - 1923	Minot et al.	52	26,6	1)
			78	34,1	2)
3	1920 - 1930	McAlpin et al.	24	35,5	
4	1921 - 1931	Arendt u. Gloor	39	43,2	
5	1923 - 1931	Hoffman u. Craver	75	33,2	
6	1926 - 1934	Watt	88	36,7	
7	1912 - 1935	Nathanson u. Welch	123	34,7	
8	1917 - 1936	Leavell	87	26,7	
9	- 1936	Harrison u. Reeves	32	30,2	
10	1919 - 1939	Pascucci	37	19,4	
11	1931 - 1946	Krebs u. Bichel	44	30,6	
12	- 1946	Lawrence et al.	34	33,4	3)
			93	41,0	4)
13	- 1946	Reinhard et al.	16	43,7	5)
			22	47,8	6)
14	1941 - 1947	Doan et al.	13	39,2	
15	- 1948	Friedell u. Storaasli	15	53,2	
16	1910 - 1948	Shimkin et al.	173	30,4	
17	- 1950	Best et al.	98	28,8	
18	- 1952	Osgood u. Seaman	20	49,6	
19	- 1954	Tivey	1090	32,4	7)
			193	39,5	8)
20	1941 - 1954	Osgood	114	21,5	
21	1921 - 1955	Schoen u. Bauer	52	24,1	
22	1923 - 1957	Oberhoffer et al.	65	22,7	
23	- 1959	Reinhard et al.	118	32,0	
24	1952 - 1960	Haut et al.	30	42,0	
25	1953 - 1962	Höfer et al.	48	34,8	
26	- 1964	Wartlick u. Martin	9	27,4	9)
			43	8,1	10)

27	1947 - 1966	Musshoff et al.	38	20,4	11)
			65	22,7	12)
			17	33,6	13)
			14	31,2	14)
			54	38,4	15)
			80	37,2	16)
28	- 1966	Obrecht	52	15,8	17)
			113	21,9	18)
29	- 1967	Bousser et al.	16	25,7	19)
			30	30,0	20)
			19	40,5	21)
30	1956 - 1967	Schoen u. Bauer	48	26,3	
31	- 1968	Schoen u. Bauer	43	26,1	
32	- 1968	Medical Research Council	48	37,8	22)
			54	26,7	23)
33	- 1972	Gerhartz	--	15 - 30	
34	- 1973	Dibromomannitol Cooperative Study Group	--	30 - 40	
35	- 1973	Monfardini et al.	--	15 - 30	24)
			--	31,0	25)
36	- 1973	Schwarzenberg et al.	25	37,0	26)
			18	43,0	27)
37	- 1976	Paulisch et al.	148	25,0	28)
			9	24,0	29)
38	1955 - 1979	Oguma et al.	135	41,0	
39	1978 - 1980	Georgii	91	37,0	
40	- 1983	Bartl et al.	400	30,0	30)
			286	42,0	31)

1) keine Therapie

2) Milzbestrahlung

3) ^{32}P i. v.

4) Kombination aus ^{32}P i. v. und Milzbestrahlung

5) ^{32}P i. v.

- 6) Kombination aus ^{32}P i. v. oder Arsen
- 7) Strahlentherapie
- 8) ^{32}P i. v.
- 9) Busulphan
- 10) keine Therapie
- 11) Chemotherapie ohne Rezidivprophylaxe
- 12) Chemotherapie mit Rezidivprophylaxe
- 13) Milzbestrahlung ohne Rezidivprophylaxe
- 14) Kombinationsbehandlung ohne Rezidivprophylaxe
- 15) Kombination aus Milzbestrahlung und Chemotherapie ohne Rezidivprophylaxe
- 16) Chemotherapie oder Kombinationstherapie mit Rezidivprophylaxe
- 17) Chemotherapie
- 18) Kombination aus Milzbestrahlung und Chemotherapie
- 19) Milzbestrahlung
- 20) Chemotherapie
- 21) Kombination aus Milzbestrahlung und Zytostatika
- 22) Busulphan
- 23) Strahlentherapie
- 24) keine Therapie
- 25) Strahlen- oder Chemotherapie
- 26) Hydroxyurea und Leukopherese
- 27) Hydroxyurea, Leukopherese und Splenektomie nach Eintritt der ersten Remission
- 28) Chemotherapie
- 29) Kombination aus Milzbestrahlung und Chemotherapie
- 30) Histologischer Typ: Dominanz der Granulopoiese
- 31) Histologischer Typ: Dominanz von Granulo- und Megakaryopoiese

2.3 - 4 Reifzellige und Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose

Eine Prognose läßt sich für die Megakaryozytäre Myelose nur sehr schwer aufstellen, denn einige Patienten leben nach Diagnosestellung nur noch kurze Zeit, andere wiederum noch viele Jahre, unabhängig davon, ob sie therapiert worden sind oder nicht (31, 38).

Bartl et al. geben für die reifzellige Verlaufsform eine mediane Überlebenszeit von 112 Monaten (Patientenzahl: 200; Zeitraum: - 1983) an (3), Georgii für die unreifzellige Verlaufsform 59 Monate (Patientenzahl: 26; Zeitraum: 1978 - 1980) (34).

2.5 Myelofibrose/Osteomyelosklerose

Für die mediane Überlebenszeit werden in der Literatur Werte zwischen 16,8 und 62,4 Monaten angegeben (s. Tab. 3), wobei Therapiemaßnahmen nur ein sehr geringer lebensverlängernder Effekt zugeschrieben wird (39, 99).

Die Osteomyelosklerose weist gegenüber der Myelofibrose eine geringgradig bessere Prognose auf (3, 34).

Tabelle 3: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) bei
Myelofibrose/Osteomyelosklerose

Nr.	Zeitraum	Autor	n	ÜLZ in m	
1	1942 - 1955	Linman u. Bethell	56	18,0	
2	- 1957	Koler	24	50,4	1)
			119	48,0	2)
3	- 1957	Drapier	21	25,0	
4	1948 - 1958	Leigh et al.	20	38 - 45	
5	- 1962	Pitcock et al.	70	18,0	
6	1952 - 1962	Bouroncle u. Doan	110	27 - 36	
7	1960 - 1965	Silverstein et al.	137	60,0	
8	1954 - 1968	Rosenthal u. Moloney	98	16,8	
9	- 1971	Ward u. Block	45	62,4	
10	1964 - 1974	Roux et al.	20	27,0	
11	- 1976	Takácsi-Nagy et al.	60	26,4	
12	1968 - 1980	Varki et al.	56	60,0	
13	1978 - 1980	Georgii	115	36 - 38	3)
			24	41,0	4)
14	- 1983	Bartl et al.	544	56,0	5)
			372	62,0	6)

1) eigene Fälle

2) Fälle aus der Literatur

3) Early Myelofibrose und Myelofibrose

4) Osteomyelosklerose

5) Myelofibrose

6) Osteomyelosklerose

3. Todesursachen bei CMPD

3.1 Polycythaemia vera

Als häufigste Todesursachen kommen thromboembolische Komplikationen, Blutungen, Herz-Kreislauf-Versagen, Infektionen und akute Leukämien vor (16, 36, 61, 69, 87, 102, 103).

Unter den thromboembolischen Komplikationen überwiegen zerebrale Thrombosen, Coronarthrombosen und Lungenembolien (16).

Tödliche Blutungen entstehen gerne im oberen Gastro-Intestinaltrakt, weil dort vermehrt peptische Ulcera auftreten (8, 56, 109, 117, 118). Zerebrale Blutungen sind seltener die unmittelbare Todesursache (119).

3.2 Chronische Myeloische Leukämie

Meistens führen Infektionen, pulmonale, intrakranielle oder gastrointestinale Blutungen und Herz-Kreislauf-Versagen unmittelbar zum Tod (29, 61, 69, 82).

Intrakranielle Blutungen treten vor allem als intrazerebrale und weniger als subarachnoidale oder subdurale Hämorrhagien in Erscheinung (61, 85).

In 50 bis 70 % der Todesfälle liegt ein terminaler Blastenschub vor (66, 82).

3.3 - 4 Reifzellige und Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose

Der Krankheitsverlauf ist durch häufige hämorrhagische Komplikationen gekennzeichnet, und so stellen Thrombosen, Embolien und Blutungen oftmals die Ursache für den Exitus dar (61, 97).

3.5 Myelofibrose/Osteomyelosklerose

Überwiegende Todesursache ist die Infektion (6), gefolgt von Herz-Kreislauf-Versagen, Blutungen, Thrombosen, Nieren- und Leberversagen (27, 44, 53, 69, 99, 100).

Bis zu 25 % der verstorbenen Patienten entwickeln einen terminalen therapieresistenten Blastenschub (6, 99, 100).

4. Zusammenfassung der Literaturergebnisse

Die verschiedenen Erscheinungsformen des chronischen myeloproliferativen Syndroms, nämlich die Polycythaemia vera, die Chronische Myeloische Leukämie, die Reifzellige und die Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose, die Myelofibrose und die Osteomyelosklerose, unterscheiden sich unter anderem in ihrer Knochenmarkshistologie und in der Überlebenszeit.

Das Knochenmark kann verschiedene Grade einer Markfibrose zeigen. Die Faserbildung beginnt meist mit einer zarten Retikulinfaservermehrung, die nicht selten entlang der Blutgefäße des Knochenmarks zu beobachten ist. Dieser Phase folgt die Kollagenfaserbildung. Es entsteht schließlich ein grobes Fasernetz mit hypozellulärem Knochenmark. Besonders ausgeprägt ist dieser Ablauf bei der Polycythaemia vera und bei der Chronischen Myeloischen Leukämie. Reifzellige und Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose zeigen dagegen nur gelegentlich fibrotische Knochenmarksareale.

Ist die Faserbildung besonders stark ausgeprägt, so spricht man von einer Myelofibrose/Osteomyelosklerose. Hinsichtlich der Entstehung dieser Krankheitsbilder existieren unterschiedliche Lehrmeinungen. Einige Autoren postulieren folgende drei Phasen: In der Initialphase erfolgt eine Retikulinfaservermehrung mit anschließender Kollagenfaserbildung. In der nachfolgenden Zwischenphase wandelt sich das fibrotische Knochenmark um in trabekuläres Osteoid. Faserknochen entsteht schließlich in der Stabilisationsphase.

Andere Autoren beschreiten einen anderen Weg. Sie beschreiben nekrotische Knochenmarksbezirke, in denen sich Exsudat bildet, das letztlich fibroretikulär ersetzt wird.

Die verschiedenen Therapiemaßnahmen beeinflussen die Faser Vermehrung im Mark in der Regel nicht, lediglich bei der Chronischen Myeloischen Leukämie vermutet man, daß Radio- und Chemotherapie die Faserbildung potenzieren kann.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die mediane Überlebenszeit. Die beste Prognose besitzen die Polycythaemia vera (mediane Überlebenszeit: ungefähr 130 m) und die Reifzellige Megakaryozytäre Myelose (mediane Überlebenszeit: ungefähr 110 m), gefolgt von der Unreifzelligen Megakaryozytären Myelose (mediane Überlebenszeit: ungefähr 60 m), der Osteomyelosklerose (mediane Überlebenszeit: ungefähr 30 m), der Myelofibrose (mediane Überlebenszeit: ungefähr 30 m) und der Chronischen Myeloischen Leukämie (mediane Überlebenszeit: ungefähr 30 m).

Ob eine vermehrte Faserbildung im Knochenmark die Lebenserwartung beeinflußt, ist bisher kaum bekannt. Bei der Chronischen Myeloischen Leukämie soll eine bereits zum Diagnosezeitpunkt vorhandene pathologische Faserbildung die Überlebenszeit verkürzen.

Am häufigsten führen Infektionen, Blutungen und das Herz-Kreislauf-Versagen zum Tod. Ein terminaler Blastenschub existiert bei etwa 25 % der Todesfälle der Myelofibrose/ Osteomyelosklerose und bei 50 - 70 % der Sterbefälle der Chronischen Myeloischen Leukämie. Bei der Polycythaemia vera und der primären Thrombozythämie sind thromboembolische Komplikationen oft die unmittelbare Todesursache.

C. Patientengut und Methodik

1. Patientengut

Vom 1. 1. 1956 bis zum 31. 12. 1982 wurden an der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik 4890 Biopsien mit einer vermuteten oder nachgewiesenen myeloproliferativen Erkrankung befundet. Diese wurden retrospektiv untersucht, und die Fälle mit technisch unbefriedigenden Biopsien oder ungenügenden klinischen Angaben ausgeschlossen. Nach dieser Selektion verblieben 2869 Patienten in dieser Studie; davon sind 378 Patienten mindestens zweimal, höchstens aber siebenmal biopsiert worden. Folgende Krankheitsgruppen und Patientenzahlen wurden ermittelt: Polycythaemia vera = 823; Chronische Myelotische Leukämie = 524; Reifzellige Megakaryozytäre Myelose = 227; Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose = 113; Myelofibrose = 538; Osteomyelosklerose = 395; Zwischenformen = 249.

2. Materialgewinnung

Die meisten histologischen Befunde waren an Biopsiepräparaten, die durch Myelotomie am vorderen Beckenkamm (= 78 % = 2238 Biopsien) gewonnen und zu Semidünnschnitten nach Methacrylateinbettung verarbeitet worden waren, erhoben (9, 10, 11, 12); 29 % davon sind in der Abteilung, die restlichen 71 % von auswärtigen Krankenhäusern entnommen und zur weiteren Untersuchung in die Abteilung eingeschickt worden. Die übrigen 631 Biopsien (= 22 %) waren in auswärtigen Kliniken mit Hilfe der Jamshidi-Nadel am hinteren Beckenkamm gewonnen worden.

3. Erfassung der medianen Überlebenszeit

3.1 Definition

Die mediane Überlebenszeit entspricht dem Zeitraum, vom Myelotomiezeitpunkt ab gerechnet, in dem 50 % des Patientenkollektivs verstorben sind.

3.2 Datengewinnung

Auf dem Weg der schriftlichen oder persönlichen Anfrage konnte Auskunft über das Überleben oder den Tod von 84 % aller Patienten (= 2421 Patienten) gewonnen werden. Bei den restlichen 16 % (= 448 Patienten) handelt es sich um Kranke, die entweder im Ausland leben oder unbekannt verzogen sind, oder deren Heimatanschrift nicht zu eruieren war.

4. Erfassung der Todesursachen

Um die Todesursache eines verstorbenen Patienten ermitteln zu können, wurden die einzelnen Krankenblattarchive gebeten, jeweils das letzte Krankenblatt des Patienten oder ein Sektionsprotokoll zuzusenden.

So konnte die Todesursache von 25 % aller verstorbenen Patienten (= 383 Patienten) in Erfahrung gebracht werden. Bei den übrigen 75 % (= 1150 Patienten) wurde eine Auskunft von den Krankenblattarchiven aus dem Untersucher unbekannten Gründen verweigert oder war der Patient in einem dem Untersucher unbekannten Krankenhaus oder zu Hause verstorben. ¹⁾

5. Datenverarbeitung

Um eine computergerechte Aufarbeitung aller Daten zu ermöglichen, wurden sämtliche Ergebnisse auf speziell entwickelte Datenerfassungsbögen eingetragen, und diese Daten auf Lochkarten übertragen.

¹⁾ Für die Überlassung aller Unterlagen möchte der Verfasser zahlreichen Kollegen und Klinikangestellten sowie Angestellten in den Einwohnermeldeämtern bzw. Standesämtern oder Gemeindeverwaltungen danken.

Alle statistischen Resultate wurden mit Hilfe der Datensichtstation (Typ 8160, System Transdata 810) in unserer Abteilung mit Anschluß über Wählleitung an die Rechenanlage Arabellastraße (Siemens 7.760, Betriebssystem 2000, Version 5.0) ermittelt.

Als Programmsystem diente BMPD mit Programm P1L (4). Zur Überprüfung der Signifikanz einer Aussage wurden zwei statistische Testverfahren verwendet: Wilcoxon (Breslow) und Savage (Mantel-Cox): Dabei besteht folgender Sachverhalt: zwei Merkmale unterscheiden sich signifikant, wenn gilt:

(1) statistic > 5 ,

(2) p-value $< 0,05$.

Um möglichst relevante Ergebnisse zu erhalten, wurden nur Krankheitsgruppen mit einer Mindestfallzahl von 16 berücksichtigt.¹⁾

¹⁾ Für die Unterstützung sei an dieser Stelle besonders Herrn Dr. Kettner gedankt, der den Großteil der Arbeiten am Computer durchführte.

D. Definition der verschiedenen Krankheitsgruppen

1. Hauptdiagnosen

(1) Polycythaemia vera = PV

Histologisch: Myelozytopoiese deutlich gesteigert unter Dominanz der ausreifenden Erythrozytopoiese, Fettgewebe reduziert, Siderin vermindert bis fehlend, Sinus hyperplastisch und Spongiosa rarefiziert.

Klinisch: Blutvolumen bzw. Erythrozytenvolumen (> 76 ml/kg Körpergewicht bzw. > 36 ml/kg Körpergewicht), ersatzweise Erythrozytenzahl (> 6 Mio./mm³) oder Hämoglobin (> 17 g%). Ausschluß von sekundären Ursachen der Erythrozythämie.

(2) Chronische Myeloische Leukämie = CML

Histologisch: Extreme Vermehrung von unreifen bis ausreifenden Granulozyten, in charakteristisch knochen- und gefäßbezogener Lokalisation, Fettgewebsverminderung, Kapillarhyperplasie und Osteopenie.

Klinisch: Leukämie ($> 40000/\text{mm}^3$) mit relativer Vermehrung der Granulozyten aller Reifungsstufen, daneben Nachweis des Philadelphia Chromosoms, Reduktion der alkalischen Leukozytenphosphatase, Anämie und Milzvergrößerung, Ausschluß von anderen Krankheiten.

(3) Reifzellige Megakaryozytäre Myelose = Primäre Thrombozythämie = PT

Histologisch: Abnorme Proliferation von überwiegend reifen, zumeist hochpolyploiden Megakaryozyten.

Klinisch: Primäre Thrombozythämie ($> 500000/\text{mm}^3$), Thrombose- und Blutungsneigung, eventuelle weitere Veränderungen im Blutbild und, zumeist geringer, Milztumor, Ausschuß anderer Grundkrankheiten.

(4) Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose = U.MegM

Histologisch: Abnorme Proliferation von überwiegend unreifen oder pleomorphen Megakaryozyten.

Klinisch: Thrombozytenzahl im Blut meistens vermindert, sonst wie PT.

(5) Myelofibrose = MF / Osteomyelosklerose = OMS

Histologisch: Markfibrose, ausgehend von Gefäßen und Megakaryozytennestern, bei Restbezirken einer myeloproliferativen Störung häufig Osteopenie; bei der OMS zusätzlich Geflechtknochenneubildung.

Klinisch: Keine sicheren Kennzeichen, häufig Vorgeschichte einer myeloproliferativen Krankheit, Spleno- und Hepatomegalie, Anämie bis Panzytopenie und ein erythroleukämisches Blutbild. Ausschuß anderer Erkrankungen als Ursache der MF/OMS.

(6) Gemischt megakaryozytär - granulozytäre Myelosen = GranMix/MegMix

Mischformen aus (2) und (3), wobei im Knochenmark entweder die Granulozytopoiese (GranMix) oder die Megakaryozytopoiese dominiert (MegMix).

2. Histologische Gruppen

- (1) Erythrozytäre Myelose = EryM
(klinisch: Polycythaemia vera)

Charakteristische Proliferation aller drei Zellreihen (Erythrozytopoiese, Granulozytopoiese, Megakaryozytopoiese); Megakaryozyten: Überwiegend groß, selten klein oder von normaler Größe. Verteilung im Knochenmark vielfach traubenförmig, aber auch kolonieartig; Siderin vermindert bis fehlend; Sinus hyperplastisch; Spongiosa rarefiziert.

- (2) Granulozytäre Myelose = GranM
(klinisch: Chronische Myeloische Leukämie)

Extreme Vermehrung von unreifen bis zu ausreifenden Granulozyten in charakteristisch knochen- und gefäßbezogener Lokalisation, manchmal starke Proliferation von diffus im Mark verteilten kleinen Megakaryozyten; Fettgewebe reduziert; Kapillarhyperplasie; Osteopenie.

- (3) Megakaryozytäre Myelose, G-Typ = MegM-G
(klinisch: Reifzellige Megakaryozytäre Myelose, Primäre Thrombozythämie)

Abnorme Proliferation von überwiegend reifen, diffus oder traubenförmig im Knochenmark verteilten, großen (= G-Typ) Megakaryozyten, keine bemerkenswerte Proliferation der anderen Zellreihen.

- (4) Megakaryozytäre Myelose, I- und P-Typ =
MegM-I / MegM-P
(klinisch: nicht signifikant)

Abnorme Proliferation von überwiegend unreifen
(= I-Typ) oder pleomorphen (= P-Typ), trauben-
förmig oder kolonieartig verteilten Megakaryo-
zyten, keine bemerkenswerte Proliferation der
anderen Zellreihen.

- (5) Gemischte Myelose, G-Typ = MixM-dG / MixM-cG
(klinisch: Subleukämie, mit oder ohne
Leukämie)

Starke Proliferation von riesigen (= G-Typ)
Megakaryozyten, bei MixM-dG Megakaryozyten
im Knochenmark vor allem diffus verteilt,
bei MixM-cG vorherrschend traubenförmig;
gesteigerte Granulozytopenese.

- (6) Myelofibrose = MF

Markfibrose, ausgehend von Kapillaren, trabe-
kulären Oberflächen und Megakaryozytennestern
mit gebündelter Anordnung von Kollagenfasern,
bis hin zu einem dichten Fasernetz.

- (7) Osteomyelosklerose = OMS

Markfibrose mit appositionellem und perivas-
kulärem Knochenwachstum; Fettgewebiszunahme;
Obstruktion der Markräume.

3. Hämatologische Gruppen

Die verschiedenen hämatologischen Hauptgruppen und Untergruppen sind durch die Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen im peripheren Blut definiert.

3.1 Hämatologische Hauptgruppen

Tabelle 4: Definition der hämatologischen Hauptgruppen (= HHG)

HHG	Erythrozyten (Mio./mm ³)	Leukozyten (Tausend/mm ³)	Thrombozyten (Tausend/mm ³)
A	> 5,5	< 30	1)
B	< 5,5	> 15	1)
C	< 5,5	< 15	> 300
D	< 5,5	< 15	< 300
M	restliche Fälle		

1) Thrombozytenzahl beliebig

3.2 Hämатологische Untergruppen

Tabelle 5: Definition der hämatologischen Untergruppen (= HUG)

HUG	Erythrozyten (Mio./mm ³)	Leukozyten (Tausend/mm ³)	Thrombozyten (Tausend/mm ³)
A 1	> 6,5	< 30	1)
A 2	5,5 - 6,5	< 30	1)
B 1	< 5,5	> 30	1)
B 2	< 5,5	15 - 30	1)
C 1	< 5,5	< 15	> 700
C 2	< 5,5	< 15	300 - 700

1) Thrombozytenzahl beliebig

E. Resultate

1. Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv umfaßt 2869 Patienten; davon wurden 378 Patienten mindestens zweimal, höchstens aber siebenmal biopsiert. 651 Patienten wurden vor der Myelotomie bereits behandelt, 1577 nicht, bei den übrigen Patienten liegen entsprechende Angaben nicht vor.

1.1. Hauptdiagnosen

In der Tabelle 6 sind die aufgrund des Myelotomieergebnisses gestellten Hauptdiagnosen und ihre Häufigkeit im untersuchten Patientengut als Übersicht dargestellt.

Tabelle 6: Die verschiedenen Hauptdiagnosen (= DIA) und ihre Häufigkeit

DIA	n	%
PV	823	28,6
CML	524	18,3
PT	227	7,9
U.MegM	113	3,9
MF	538	18,8
OMS	395	13,8
MegMix/GranMix	<u>249</u>	<u>8,7</u>
Summe	2869	100,0

1.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für jede Hauptdiagnose ist in der Tabelle 7 festgehalten.

Tabelle 7: Beobachtungszeitraum für jede Hauptdiagnose
(= DIA) und das Gesamtkollektiv in Monaten
(= m)

DIA	kürzester/längster Beobachtungszeitraum	durchschnittlicher Beobachtungszeit- raum
	(m)	(m)
PV	1 - 282	72
CML	1 - 164	28
PT	1 - 190	49
U.MegM	1 - 83	21
MF	1 - 304	35
OMS	1 - 212	41
MegMix/GranMix	1 - 192	36
Gesamtkollektiv	1 - 304	46

Das Gesamtkollektiv weist einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 46 Monaten auf. Der kürzeste Beobachtungszeitraum beträgt 1 Monat, der längste 304 Monate.

Durchschnittlich am längsten wurde beobachtet die PV (72 m); es folgen PT (49 m), die OMS (41 m), MegMix/GranMix (36 m), die MF (35 m), die CML (28 m) und die U.MegM (21 m).

1.3 Anteil der verstorbenen und noch lebenden
Patienten am Gesamtkollektiv am 31. 7. 1984

Der Anteil der verstorbenen und noch lebenden Patienten am Gesamtkollektiv am 31. 7. 1984 ist aus Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8: Anteil der verstorbenen und noch lebenden
Patienten am Gesamtkollektiv am 31. 7. 1984

DIA	Biopsierte Patienten	Pat.mit Über- lebensdaten	Verstorbene Patienten	Noch lebende Patienten
PV	823	693 = 84,2 %	284 = 41,0 %	409 = 59,0 %
CML	524	463 = 88,4 %	354 = 76,5 %	109 = 23,5 %
PT	227	208 = 91,6 %	74 = 35,6 %	134 = 64,4 %
U.MegM	113	95 = 84,0 %	65 = 68,4 %	30 = 31,6 %
MF	538	424 = 78,8 %	347 = 81,8 %	77 = 18,2 %
OMS	395	317 = 80,3 %	246 = 77,6 %	71 = 22,4 %
MegMix/ GranMix	<u>249</u>	<u>221</u> = 88,8 %	<u>163</u> = 73,8 %	<u>58</u> = 26,2 %
Summe	2869	2421 = 84,4 %	1533 = 63,3 %	888 = 36,7 %

Überlebensdaten liegen bei 84,4 % aller Patienten vor.

MF ist das Krankheitsbild mit dem größten Prozentsatz an verstorbenen Patienten (81,8 %), gefolgt von OMS (77,6 %), CML (76,5 %), MegMix/GranMix (73,8 %), U.MegM (68,4 %), PV (41,0 %) und PT (35,6 %).

1.4 Anteil der verstorbenen Patienten am Gesamt-
kollektiv pro durchschnittlichem Beobachtungs-
zeitraum

Die Anteile der verstorbenen Patienten pro durchschnittlichem Beobachtungszeitraum werden in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9: Anteil der verstorbenen Patienten am Gesamtkollektiv pro durchschnittlichem Beobachtungszeitraum

DIA	Anteil der verstorbenen Patienten pro durchschnittlichem Beobachtungszeitraum (% x m ⁻¹)
PV	0,57
CML	2,73
PT	0,73
U.MegM	3,26
MF	2,34
OMS	1,89
MegMix/GranMix	2,05
Gesamtkollektiv	1,38

Innerhalb des Gesamtkollektivs verstarben 1,38 % aller Patienten pro Beobachtungsmonat.

U.MegM weist den größten Anteil an verstorbenen Patienten pro durchschnittlichem Beobachtungszeitraum auf (3,26 % x m⁻¹); es folgen die CML (2,73 % x m⁻¹), die MF (2,34 % x m⁻¹), MegMix/GranMix (2,05 % x m⁻¹), die OMS (1,89 % x m⁻¹), die PT (0,73 % x m⁻¹) und die PV (0,57 % x m⁻¹).

2. Unterteilung des Patientenkollektivs nach den verschiedenen Hauptdiagnosen

2.1 Vergleich der Hauptdiagnosen nach dem Fasergehalt der Beckenkammbiopsie

Es wurden sieben Faserstufen unterschieden, die folgendermaßen definiert sind:

Faserstufe	Definition
N	normaler Fasergehalt
GS	gefäßbezogene Sklerose
RS ₁	herdförmige Retikulumsklerose
RS ₂	generalisierte Retikulumsklerose
MF ₁	herdförmige Myelofibrose
MF ₂	generalisierte Myelofibrose
OMS	Osteomyelosklerose

Die folgenden Tabellen (Tab. 10 - Tab. 17) zeigen das Verteilungsmuster der einzelnen Faserstufen bei therapierten und bei nicht behandelten Patienten.

2.1.1 Polycythaemia vera (PV)

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen (FAS) bei PV

FAS	keine Therapie		Therapie		Summe	
	n	%	n	%	n	%
N	40	11,6	21	7,2	61	9,6
GS	129	37,3	124	42,6	253	39,7
RS ₁	124	35,8	95	32,6	219	34,4
RS ₂	36	10,4	46	15,8	82	12,9
MF ₁	<u>17</u>	<u>4,9</u>	<u>5</u>	<u>1,7</u>	<u>22</u>	<u>3,5</u>
Summe	346	100,0	291	99,9	637	100,1

Die meisten Biopsien weisen eine gefäßbezogene Sklerose (39,7 %) oder eine herdförmige Retikulumsklerose (34,4 %) auf. Seltener kann man eine generalisierte Retikulumsklerose (12,9 %), einen normalen Fasergehalt (9,6 %) oder eine herdförmige Myelofibrose (3,5 %) beobachten.

Beim Vergleich der behandelten mit den nicht behandelten Fällen ergeben sich nur geringe Unterschiede.

2.1.2 Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen (FAS) bei CML

FAS	keine Therapie		Therapie		Summe	
	n	%	n	%	n	%
N	34	11,7	6	4,6	40	9,6
GS	128	44,1	31	24,2	159	38,0
RS ₁	90	31,0	44	34,4	134	32,1
RS ₂	20	6,9	33	25,8	53	12,7
MF ₁	<u>18</u>	<u>6,2</u>	<u>14</u>	<u>10,9</u>	<u>32</u>	<u>7,6</u>
Summe	290	99,9	128	99,9	418	100,0

Am häufigsten kommen eine gefäßbezogene Sklerose (38,0 %) oder eine herdförmige Retikulumsklerose (32,1 %) vor. Es folgen in der Reihenfolge der Häufigkeit die generalisierte Retikulumsklerose (12,7 %), ein normaler Fasergehalt (9,6 %) und die herdförmige Myelofibrose (7,6 %).

Der Vergleich von zum Myelotomiezeitpunkt behandelten und nicht behandelten Fällen zeigt auf, daß Biopsien von therapierten Patienten häufiger eine generalisierte Retikulumsklerose (25,8 % : 6,9 %) oder eine herdförmige Myelofibrose

(10,9 % : 6,2 %) aufweisen, wohingegen Biopsien von nicht therapierten Patienten häufiger einen normalen Fasergehalt (11,7 % : 4,6 %) oder eine gefäßbezogene Sklerose (44,1 % : 24,2 %) zeigen. Eine herdförmige Retikulumsklerose (31,0 % : 34,4 %) tritt in beiden Krankheitsgruppen mit ungefähr gleicher Häufigkeit auf.

2.1.3 Reifzellige Megakaryozytäre Myelose (PT)

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen (FAS) bei PT

FAS	keine Therapie		Therapie		Summe	
	n	%	n	%	n	%
N	34	19,3	2	25,0	36	19,6
GS	59	33,5	4	50,0	63	34,2
RS ₁	52	29,5	-	-	52	28,3
RS ₂	12	6,8	1	12,5	13	7,1
MF ₁	<u>19</u>	<u>10,8</u>	<u>1</u>	<u>12,5</u>	<u>20</u>	<u>10,9</u>
Summe	176	99,9	8	100,0	184	100,1

In den meisten Präparaten wird eine gefäßbezogene Sklerose (34,2 %), eine herdförmige Retikulumsklerose (28,3 %) oder ein normaler Fasergehalt (19,6 %) sichtbar. Weniger häufig trifft man eine herdförmige Myelofibrose (10,9 %) oder eine generalisierte Retikulumsklerose (7,1 %) an.

Da die Zahl der zum Biopsiezeitpunkt bereits therapierten Fälle zu gering ist, ist ein Vergleich mit den nicht therapierten Fällen nicht möglich.

2.1.4 Unreifzellige Megakaryozytäre Myelose
(U.MegM)

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen
 (FAS) bei U.MegM

FAS	keine Therapie		Therapie		Summe	
	n	%	n	%	n	%
N	8	10,5	1	12,5	9	10,7
GS	7	9,2	1	12,5	8	9,5
RS ₁	30	39,5	2	25,0	32	38,1
RS ₂	18	23,7	3	37,5	21	25,0
MF ₁	<u>13</u>	<u>17,1</u>	<u>1</u>	<u>12,5</u>	<u>14</u>	<u>16,7</u>
Summe	76	100,0	8	100,0	84	100,0

Eine herdförmige Retikulumsklerose (38,1 %) oder eine generalisierte Retikulumsklerose (25,0 %) zeigt sich in sehr vielen Schnittpräparaten. Weniger oft kann man eine herdförmige Myelofibrose (16,7 %), einen normalen Fasergehalt (10,7 %) oder eine gefäßbezogene Sklerose (9,5 %) erkennen.

Ein Vergleich der zum Myelotomiezeitpunkt therapierten Patienten mit den nicht behandelten ist aufgrund der geringen Fallzahl der Therapiegruppe nicht möglich.

2.1.5 MegMix

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen (FAS) bei MegMix

FAS	keine Therapie		Therapie		Summe	
	n	%	n	%	n	%
N	4	8,9	-	-	4	7,5
GS	11	24,4	4	50,0	15	28,3
RS ₁	19	42,2	2	25,0	21	39,6
RS ₂	7	15,6	1	12,5	8	15,1
MF ₁	<u>4</u>	<u>8,9</u>	<u>1</u>	<u>12,5</u>	<u>5</u>	<u>9,4</u>
Summe	45	100,0	8	100,0	53	99,9

Viele Biopsien enthalten eine herdförmige Retikulumsklerose (39,6 %) oder eine gefäßbezogene Sklerose (28,3 %), weniger häufig eine generalisierte Retikulumsklerose (15,1 %), eine herdförmige Myelofibrose (9,4 %) oder einen normalen Fasergehalt (7,5 %).

Aufgrund der geringen Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt bereits therapierten Patienten erübrigt sich ein Vergleich mit den nicht behandelten.

2.1.6 GranMix

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei GranMix

FAS	keine Therapie		Therapie		Summe	
	n	%	n	%	n	%
N	3	4,0	-	-	3	2,9
GS	15	20,0	6	20,7	21	20,2
RS ₁	25	33,3	13	44,8	38	36,5
RS ₂	19	25,3	5	17,2	24	23,1
MF ₁	<u>13</u>	<u>17,3</u>	<u>5</u>	<u>17,2</u>	<u>18</u>	<u>17,3</u>
Summe	75	99,9	29	99,9	104	100,0

Sehr oft besteht eine herdförmige Retikulumsklerose (36,5 %), weniger oft eine generalisierte Retikulumsklerose (23,1 %), eine gefäßbezogene Sklerose (20,2 %) oder eine herdförmige Myelofibrose (17,3 %), sehr selten ein normaler Fasergehalt (2,9 %).

Zum Myelotomiezeitpunkt therapierte und nicht behandelte Fälle zeigen annähernd ähnliches Verhalten.

2.1.7 Myelofibrose (MF)

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen (FAS) bei MF

FAS	keine Therapie		Therapie		Summe	
	n	%	n	%	n	%
MF ₁	84	34,1	22	26,2	106	32,1
MF ₂	<u>162</u>	<u>65,9</u>	<u>62</u>	<u>73,8</u>	<u>224</u>	<u>67,9</u>
Summe	246	100,0	84	100,0	330	100,0

In 67,9 % aller Fälle wird eine generalisierte Myelofibrose registriert, in 32,1 % eine herdförmige Myelofibrose. Im Unterschied zu den zum Biopsiezeitpunkt nicht behandelten Fällen zeigen Schnittpräparate von therapierten Patienten eher eine generalisierte Myelofibrose (73,8 % : 65,9 %), umgekehrt läßt sich bei den nicht therapierten Fällen eher eine herdförmige Myelofibrose (34,1 % : 26,2 %) beobachten.

2.1.8 Osteomyelosklerose (OMS)

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Faserstufen (FAS) bei OMS

FAS	keine Therapie	Therapie	Summe
	n	n	n
OMS	177	55	232

In 177 zum Myelotomiezeitpunkt nicht therapierten Fällen und in 55 behandelten stellt sich eine Geflechtknochenneubildung oder -anlagerung an Knochenbälkchen dar.

2.2 Mediane Überlebenszeit in Beziehung zum
Fasergehalt bei den Diagnose-Gruppen:
unbehandelte Fälle

In den folgenden Tabellen (Tab. 18 - 34) und Abbildungen (Abb. 1 - 17) werden zunächst die medianen Überlebenszeiten der verschiedenen Hauptdiagnosen miteinander verglichen; anschließend wird bei einzelnen Hauptdiagnosen überprüft, ob eine signifikante Abhängigkeit der medianen Überlebenszeit von der Faserstufe besteht; abschließend werden die medianen Überlebenszeiten von therapierten und zum Myelotomiezeitpunkt nicht therapierten Patienten einander gegenübergestellt.

Abb. 1: Mediane Überlebenszeit nach Hauptdiagnosen
bei unbehandelten Fällen

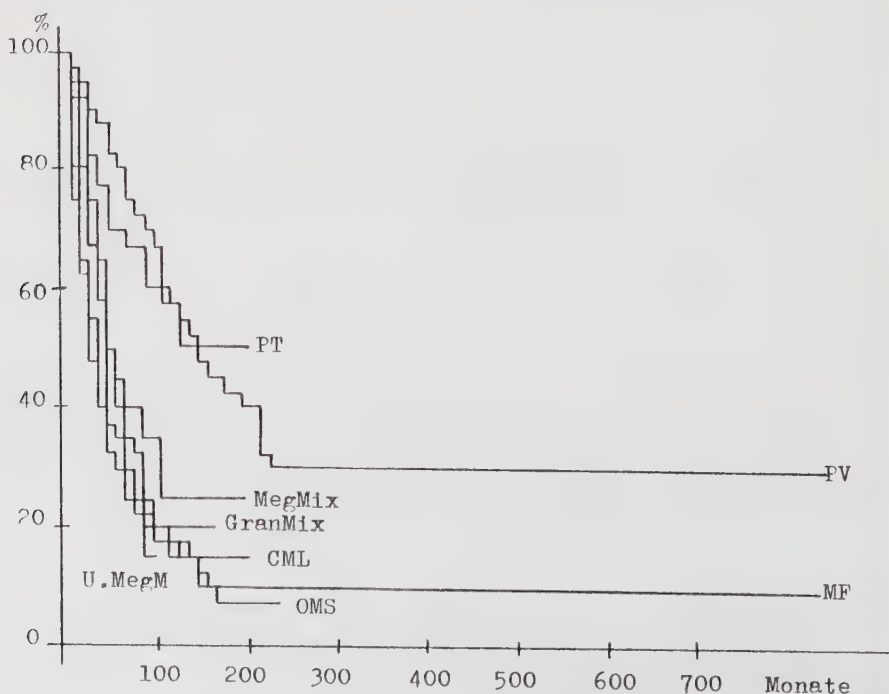


Tabelle 18: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ)
nach Hauptdiagnosen (DIA) bei
unbehandelten Fällen

a) Basisstatistik

DIA	n	ÜLZ (m)
PV	349	134
CML	297	29
PT	180	-
U.MegM	86	21
MegMix	48	44
GranMix	78	32
MF	314	26
OMS	<u>225</u>	38
Summe	1577	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	248,302	0,0000
Savage (Mantel-Cox)	262,628	0,0000

Das gesamte Patientengut läßt sich in zwei große Kollektive einteilen. Die eine Gruppe beinhaltet PV (ÜLZ = 134 m) und PT (ÜLZ: Angabe nicht möglich, da zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht 50 % des Patientenkollektivs verstorben waren) und besitzt eine vergleichsweise günstige Prognose; die andere besteht aus CML (ÜLZ = 29 m), U.MegM (ÜLZ = 21 m), MegMix (ÜLZ = 44 m), GranMix (ÜLZ = 32 m), MF (ÜLZ = 26 m) und OMS (ÜLZ = 38 m) und hat eine relativ ungünstige Prognose. Dieser Unterschied ist auch statistisch signifikant.

2.2.1 Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur
Faserstufe bei PV

Abb. 2: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
 bei unbehandelten Fällen von PV

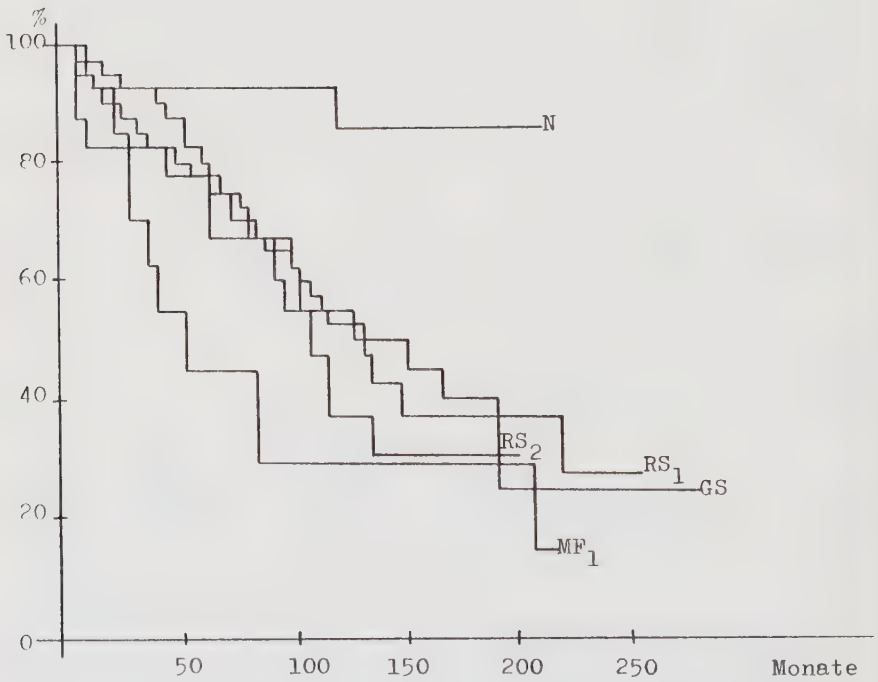


Tabelle 19: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
unbehandelten Fällen von PV

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	40	-
GS	129	128
RS ₁	124	130
RS ₂	36	106
MF ₁	<u>17</u>	50
Summe	346	

b) Vergleichsstatistik

		Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
		statistic	p-value	statistic	p-value
N	: GS	4,495	0,0340	7,986	0,0048
	: RS ₁	2,644	0,1040	6,657	0,0099
	: RS ₂	5,278	0,0216	10,889	0,0010
	: MF ₁	9,755	0,0018	13,464	0,0002
GS	: RS ₁	1,346	0,2460	0,304	0,5814
	: RS ₂	0,201	0,6537	0,844	0,3584
	: MF ₁	6,054	0,0139	3,894	0,0485
RS ₁	: RS ₂	1,971	0,1603	2,051	0,1522
	: MF ₁	12,959	0,0003	7,261	0,0070
RS ₂	: MF ₁	3,071	0,0797	1,458	0,2273

Pathologische Faserbildung im Knochenmark beeinflußt die Lebenserwartung, da Patienten mit normalem Fasergehalt im Schnittpräparat (ÜLZ: Angabe nicht möglich, da zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht 50 % des Patientenkollektivs verstorben waren) eine signifikant längere Überlebenszeit besitzen als solche mit einer gefäßbedingten Sklerose (ÜLZ = 128 m), einer herdförmigen Retikulumsklerose (ÜLZ = 130 m), einer generalisierten Retikulumsklerose (ÜLZ = 106 m) oder einer herdförmigen Myelofibrose (ÜLZ = 50 m).

Innerhalb des Patientengutes mit pathologischer Faserbildung im Knochenmark geht eine herdförmige Myelofibrose mit einer signifikant kleineren medianen Überlebenszeit einher, als eine gefäßbedingte Sklerose oder eine herdförmige Retikulumsklerose.

Wahrscheinlich liegt auch ein Unterschied zwischen der generalisierten Retikulumsklerose und der herdförmigen Myelofibrose vor; dies läßt sich allerdings statistisch nicht beweisen.

2.2.2 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei CML

Abb. 3: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
bei unbehandelten Fällen von CML

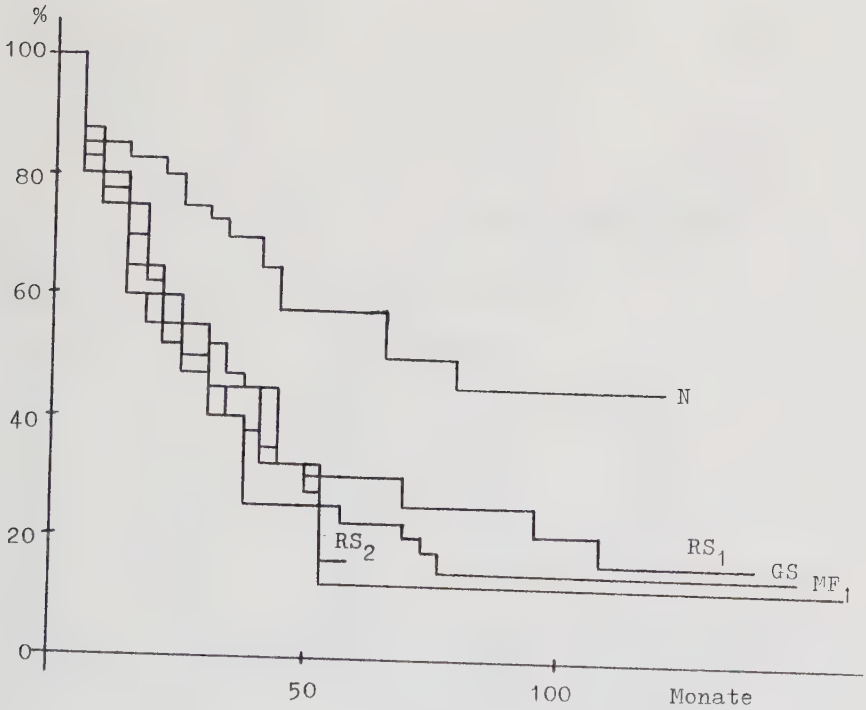


Tabelle 20: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei unbehandelten Fällen von CML

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	34	76
GS	128	30
RS ₁	90	22
RS ₂	20	24
MF ₁	<u>18</u>	25
Summe	290	

b) Vergleichsstatistik

		Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
		statistic	p-value	statistic	p-value
N	: GS	6,221	0,0126	9,846	0,0017
	: RS ₁	6,487	0,0109	7,542	0,0060
	: RS ₂	4,186	0,0408	6,519	0,0107
	: MF ₁	5,562	0,0184	6,791	0,0092
GS	: RS ₁	0,357	0,5500	0,014	0,9053
	: RS ₂	0,013	0,9078	0,145	0,7031
	: MF ₁	0,570	0,4504	0,472	0,4919
RS ₁	: RS ₂	0,054	0,8155	0,034	0,8538
	: MF ₁	0,121	0,7280	0,213	0,6446
RS ₂	: MF ₁	0,247	0,6194	0,077	0,7821

Ein normaler Fasergehalt in der Biopsie (ÜLZ = 76 m) zeigt eine signifikant bessere mediane Überlebenszeit als eine pathologische Faserbildung: gefäßbedingte Sklerose (ÜLZ = 30 m, herdförmige Retikulumsklerose (ÜLZ = 22 m), generalisierte Retikulumsklerose (ÜLZ = 24 m), herdförmige Myelofibrose (ÜLZ = 25 m).

Die einzelnen pathologischen Faserstufen differieren jedoch nicht signifikant bezüglich der medianen Überlebenszeit.

2.2.3 Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur
Faserstufe bei PT

Abb. 4: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei
unbehandelten Fällen von PT

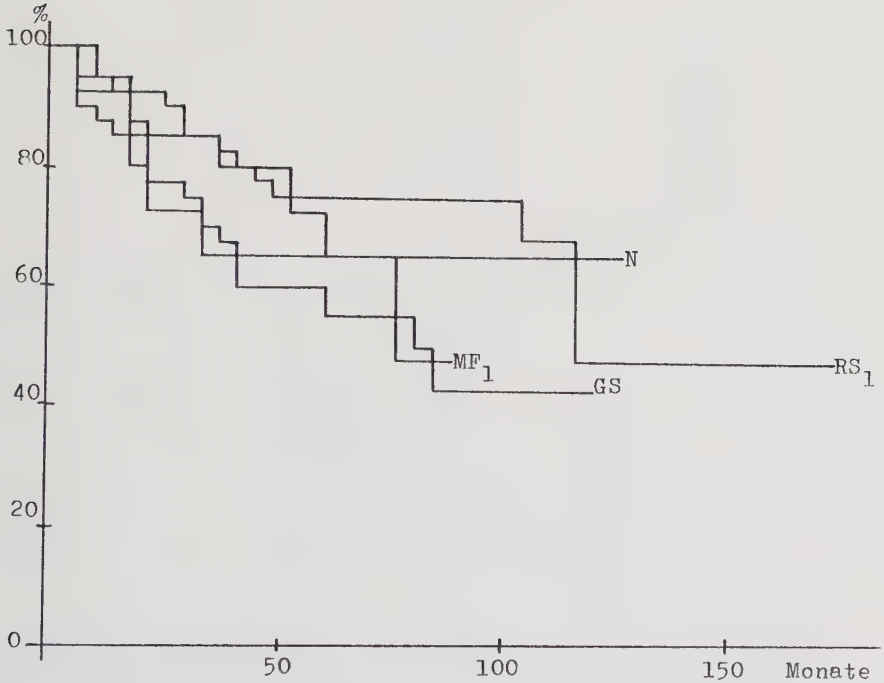


Tabelle 21: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in Beziehung
zur Faserstufe (FAS) bei unbehandelten
Fällen von PT

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	34	-
GS	59	80
RS ₁	52	116
RS ₂	12	-
MF ₁	<u>19</u>	75
Summe	176	

b) Vergleichsstatistik

		Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
		statistic	p-value	statistic	p-value
N	: GS	1,005	0,3162	1,582	0,2085
	: RS ₁	0,314	0,5754	0,194	0,6598
	: MF ₁	0,483	0,4871	0,672	0,4125
GS	: RS ₁	4,082	0,0433	4,144	0,0418
	: MF ₁	0,009	0,9238	0,002	0,9661
RS ₁	: MF ₁	2,425	0,1194	2,648	0,1037

Eine signifikante Abhängigkeit der medianen Überlebenszeit von der Faserstufe läßt sich nicht nachweisen: normaler Fasergehalt (ÜLZ: Angabe nicht möglich, da zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht 50 % des Patientenkollektivs verstorben waren), gefäßbedingte Sklerose (ÜLZ = 80 m), herdförmige Retikulumsklerose (ÜLZ = 116 m), generalisierte Retikulumsklerose (ÜLZ: Angabe wegen zu kleiner Fallzahl nicht möglich), herdförmige Myelofibrose (ÜLZ = 75 m).

2.2.4 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei U.MegM

Abb. 5: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
bei unbehandelten Fällen von U.MegM

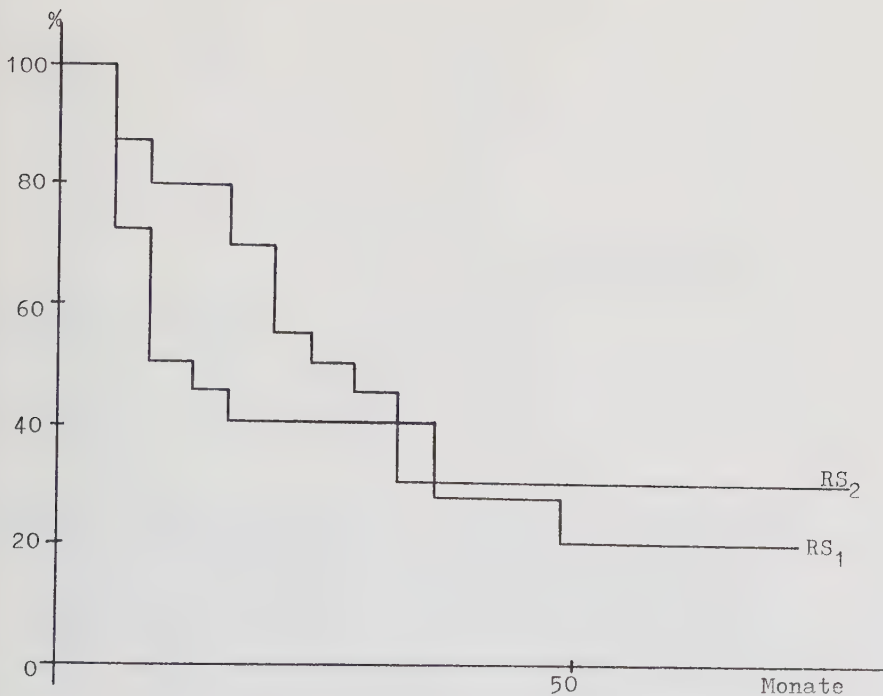


Tabelle 22: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
unbehandelten Fällen von U.MegM

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	8	-
GS	7	-
RS ₁	30	25
RS ₂	18	8
MF ₁	<u>13</u>	-
Summe	76	

b) Vergleichsstatistik

	Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
	statistic	p-value	statistic	p-value
RS ₁ : RS ₂	2,261	0,1326	0,634	0,4259

Die medianen Überlebenszeiten unterscheiden sich hinsichtlich der Faserstufen nicht signifikant: herdförmige Retikulumsklerose (ÜLZ = 25 m), generalisierte Retikulumsklerose (ÜLZ = 8 m); bei N, GS und MF₁ Angabe der ÜLZ wegen zu kleiner Fallzahl nicht möglich.

2.2.5 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei MegMix

Abb. 6: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
bei unbehandelten Fällen von MegMix

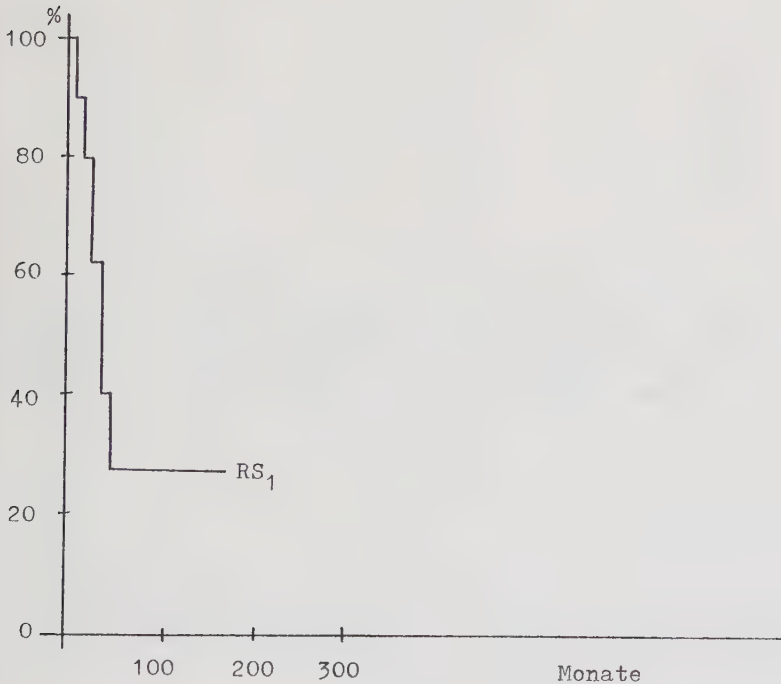


Tabelle 23: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
unbehandelten Fällen von MegMix

Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	4	-
GS	11	-
RS ₁	19	28
RS ₂	7	-
MF ₁	<u>4</u>	-
Summe	45	

Eine Abhängigkeit der medianen Überlebenszeit von der Faserstufe läßt sich nicht nachweisen: herdförmige Retikulumsklerose (ÜLZ = 28 m); bei N, GS, RS₂ und MF₁ Angabe der ÜLZ wegen zu kleiner Fallzahl nicht möglich.

2.2.6 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei GranMix

Abb. 7: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
bei unbehandelten Fällen von GranMix

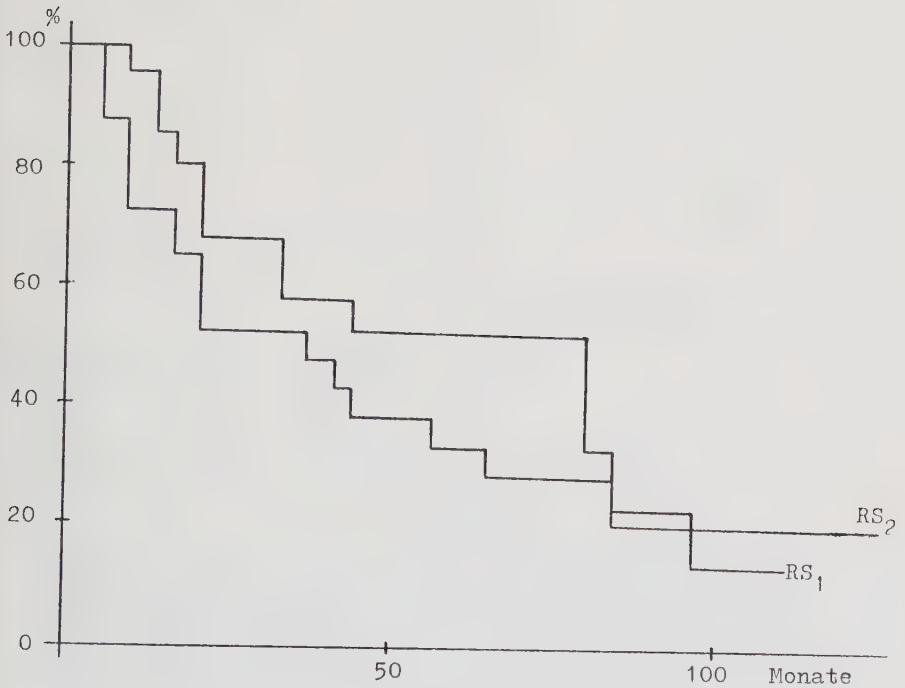


Tabelle 24: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
unbehandelten Fällen von GranMix

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	3	-
GS	15	-
RS ₁	25	34
RS ₂	19	76
MF ₁	<u>13</u>	-
Summe	75	

b) Vergleichsstatistik

		Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
		statistic	p-value	statistic	p-value
RS ₁	: RS ₂	1,573	0,2097	1,019	0,3128

Die medianen Überlebenszeiten weichen nicht signifikant voneinander ab: herdförmige Retikulumsklerose (ÜLZ = 34 m), generalisierte Retikulumsklerose (ÜLZ = 76 m); bei N, GS und MF₁ Angabe der ÜLZ wegen zu kleiner Fallzahl nicht möglich.

2.2.7 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei MF

Abb. 8: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
bei unbehandelten Fällen von MF

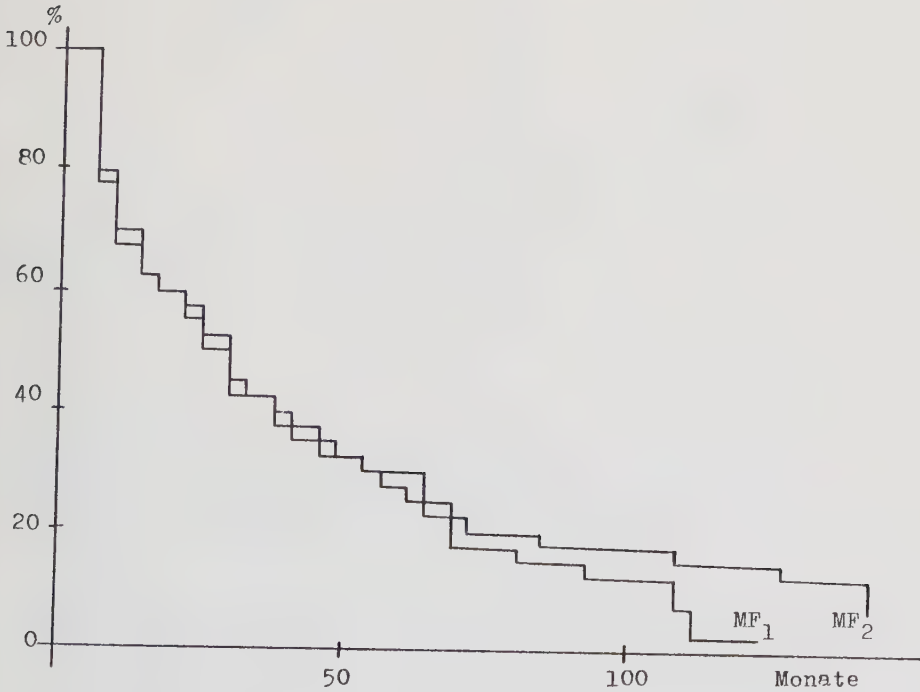


Tabelle 25: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
unbehandelten Fällen von MF

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
MF ₁	84	25
MF ₂	<u>162</u>	25
Summe	246	

b) Vergleichsstatistik

	Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
	statistic	p-value	statistic	p-value
MF ₁ : MF ₂	0,020	0,8877	0,199	0,6556

Die mediane Überlebenszeit wird von der Faserstufe nicht
signifikant beeinflusst: herdförmige Myelofibrose (ÜLZ =
25 m), generalisierte Myelofibrose (ÜLZ = 25 m).

2.3 Mediane Überlebenszeit in Beziehung zum
Fasergehalt bei den Diagnose-Gruppen:
behandelte Patienten

Abb. 9: Mediane Überlebenszeit nach Hauptdiagnosen
bei behandelten Fällen

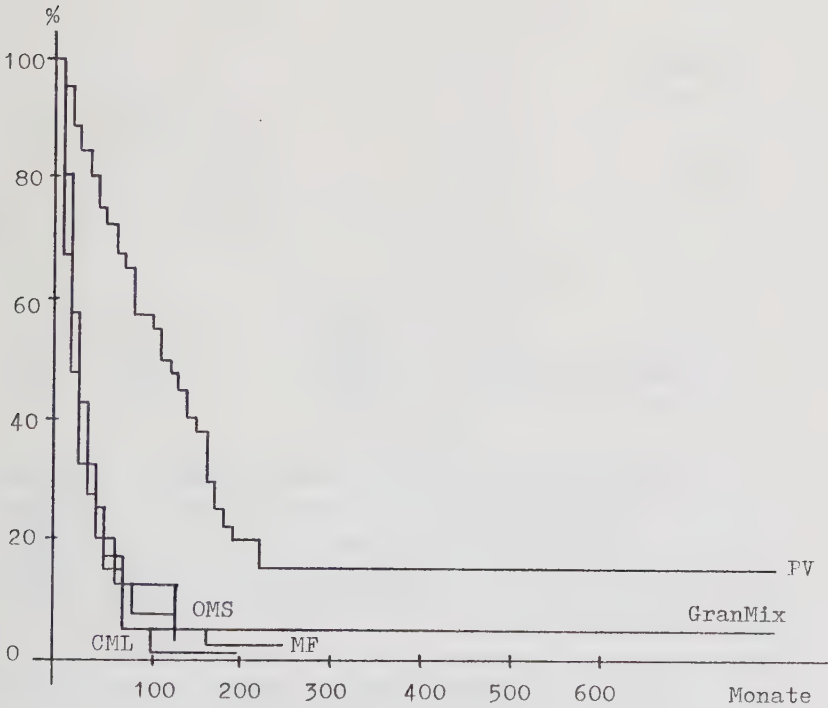


Tabelle 26: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) nach
Hauptdiagnosen (DIA) bei behandelten
Fällen

a) Basisstatistik

DIA	n	ÜLZ in m
PV	298	114
CML	141	16
PT	8	-
U.MegM	8	-
GranMix	30	16
MegMix	9	-
MF	97	12
OMS	<u>60</u>	10
Summe	651	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	209,656	0,0000
Savage (Mantel-Cox)	235,689	0,0000

Die PV zeichnet sich durch die beste Prognose aus (ÜLZ = 114 m). Einen sehr ungünstigen Verlauf nehmen CML (ÜLZ = 16 m), GranMix (ÜLZ = 16 m), MF (ÜLZ = 12 m) und OMS (ÜLZ = 10 m). Dieser Sachverhalt ist statistisch signifikant.

Bei PT, U.MegM und MegMix ist die Angabe der ÜLZ wegen zu kleiner Fallzahlen nicht möglich.

2.3.1 Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur
Faserstufe bei PV

Abb. 10: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
bei behandelten Fällen von PV

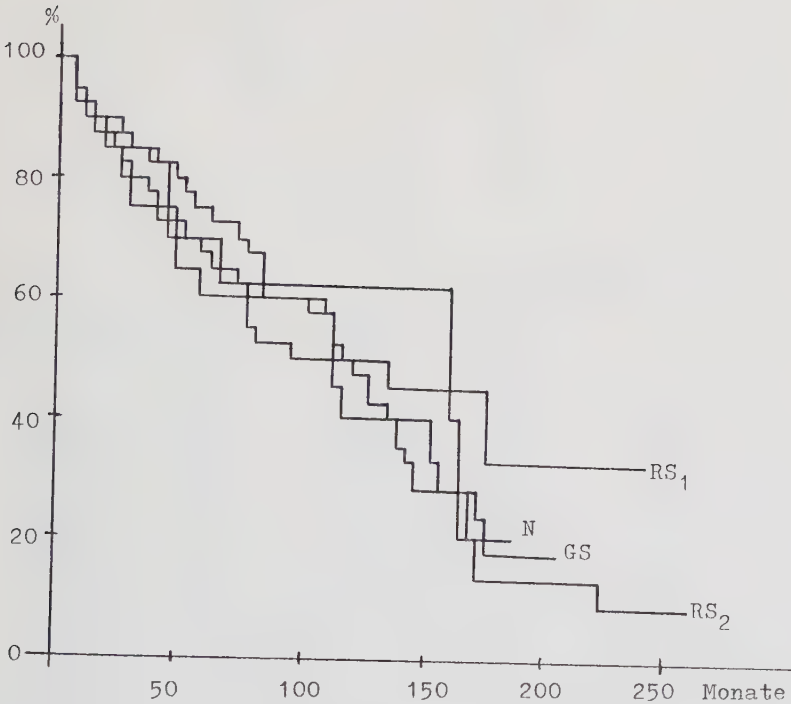


Tabelle 27: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
behandelten Fällen von PV

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	21	158
GS	124	116
RS ₁	95	133
RS ₂	46	110
MF ₁	<u>5</u>	-
Summe	291	

b) Vergleichsstatistik

		Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
		statistic	p-value	statistic	p-value
N	: GS	0,201	0,6541	0,088	0,7666
	: RS ₁	0,009	0,9257	0,005	0,9417
	: RS ₂	0,008	0,9306	0,198	0,6561
GS	: RS ₁	1,128	0,2881	0,045	0,8322
	: RS ₂	0,753	0,3855	0,266	0,6062
RS ₁	: RS ₂	0,000	0,9892	0,437	0,5088

Die mediane Überlebenszeit wird durch die einzelnen Faserstufen nicht signifikant verändert: normaler Fasergehalt (ÜLZ = 158 m), gefäßbedingte Sklerose (ÜLZ = 116 m), herdförmige Retikulumsklerose (ÜLZ = 133 m), generalisierte Retikulumsklerose (ÜLZ = 110 m); bei MF₁ Angabe der ÜLZ wegen zu kleiner Fallzahl nicht möglich.

2.3.2 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei CML

Abb. 11: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei
behandelten Fällen von CML

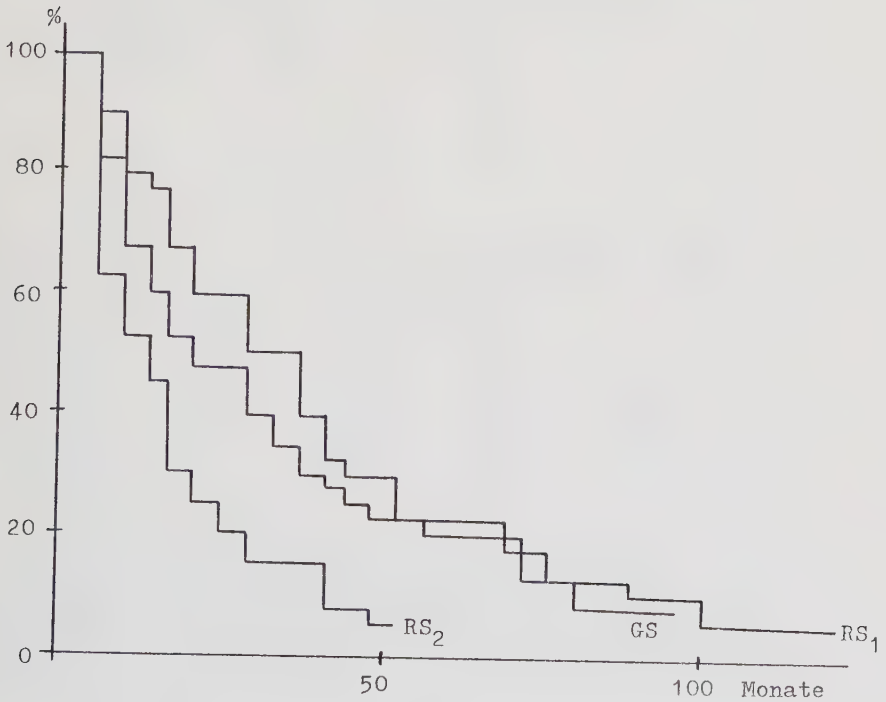


Tabelle 28: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
behandelten Fällen von CML

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
N	6	-
GS	31	32
RS ₁	44	18
RS ₂	33	9
MF ₁	<u>14</u>	-
Summe	128	

b) Vergleichsstatistik

		Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
		statistic	p-value	statistic	p-value
GS	: RS ₁	1,433	0,2312	0,311	0,5769
	: RS ₂	11,380	0,0007	12,025	0,0005
RS ₁	: RS ₂	5,699	0,0170	7,415	0,0065

Patienten mit einer generalisierten Retikulumsklerose (ÜLZ = 9 m) sind mit einer signifikant ungünstigeren medianen Überlebenszeit versehen als solche mit einer gefäßbedingten Sklerose (ÜLZ = 32 m) oder einer herdförmigen Retikulumsklerose (ÜLZ = 18 m).

Bei N und MF₁ ist eine Angabe der ÜLZ wegen zu kleiner Fallzahlen nicht möglich.

2.3.3 - 6 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei PT, U.MegM, GranMix
und MegMix

Bei den therapierten Fällen von PT, U.MegM, GranMix und MegMix ist eine Prüfung der Abhängigkeit der medianen Überlebenszeit von der Faserstufe nicht möglich, da die einzelnen Faserklassen zu kleine Fallzahlen beinhalten (s. Tab. 12 - 15).

2.3.7 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
zur Faserstufe bei MF

Abb. 12: Mediane Überlebenszeit der Faserstufen
bei behandelten Fällen von MF

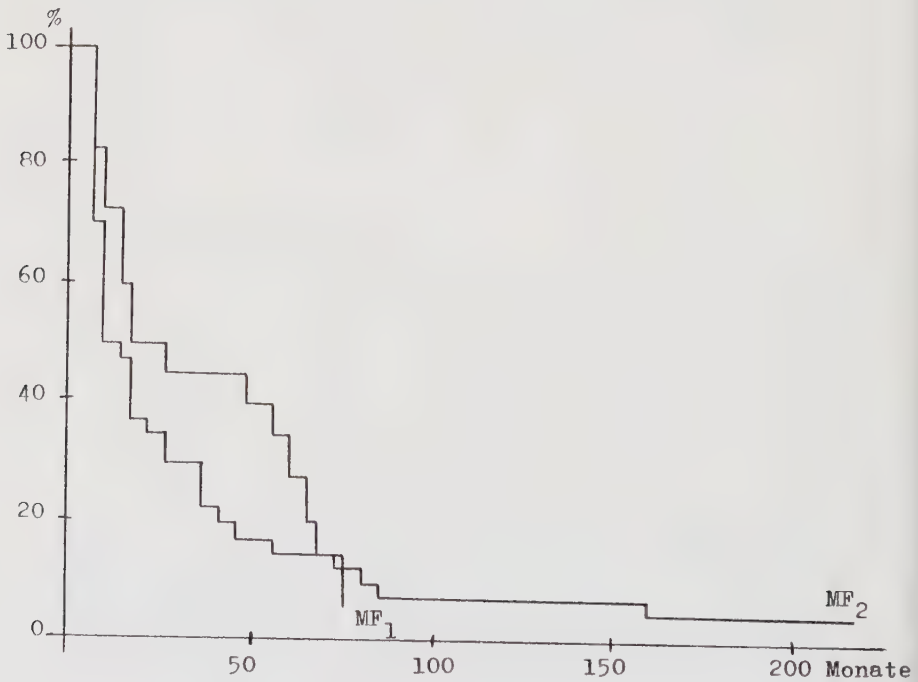


Tabelle 29: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Faserstufe (FAS) bei
behandelten Fällen von MF

a) Basisstatistik

FAS	n	ÜLZ in m
MF ₁	22	20
MF ₂	<u>62</u>	8
Summe	84	

b) Vergleichsstatistik

		Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
		statistic	p-value	statistic	p-value
MF ₁	: MF ₂	1,853	0,1734	1,119	0,2901

Ob im Knochenmark eine herdförmige (ÜLZ = 20 m) oder eine generalisierte Myelofibrose (ÜLZ = 8 m) vorliegt, nimmt auf die mediane Überlebenszeit keinen statistisch gesicherten Einfluß.

2.4 Vergleich von zum Myelotomiezeitpunkt
bereits behandelten und unbehandelten
Patienten

(1) Abb. 13: Mediane Überlebenszeit bei behandelten
(1) und unbehandelten (0) Fällen von PV

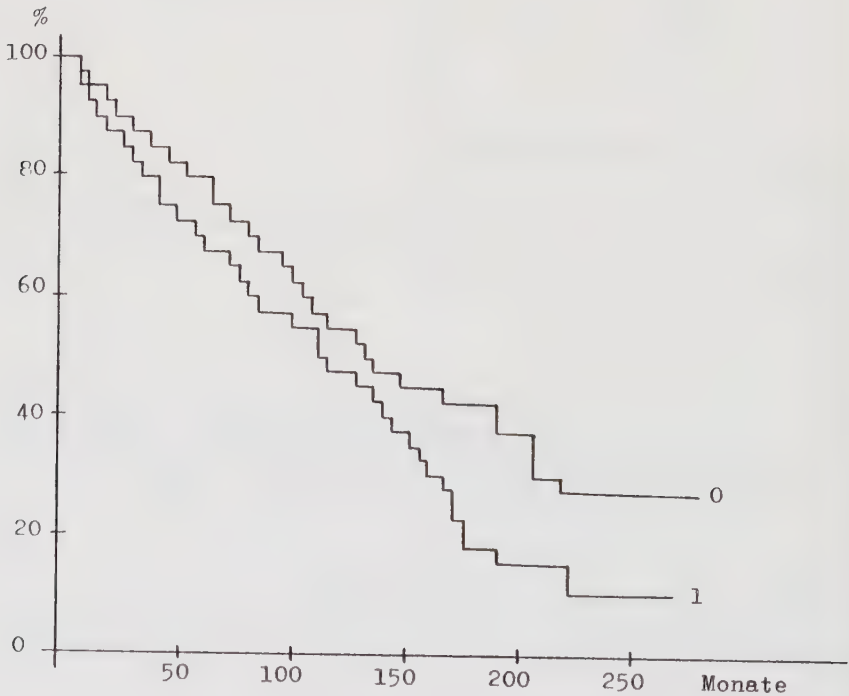


Tabelle 30: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
Beziehung zur Therapie (TER) bei PV

a) Basisstatistik

TER	n	ÜLZ in m
Keine Therapie	347	133
Therapie	<u>295</u>	112
Summe	642	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	7,679	0,0056
Savage (Mantel-Cox)	8,730	0,0031

Tabelle 31: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
 Beziehung zur Therapie (TER) bei CML

a) Basisstatistik

TER	n	ÜLZ in m
Keine Therapie	297	29
Therapie	<u>141</u>	16
Summe	438	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	12,915	0,0003
Savage (Mantel-Cox)	16,079	0,0001

(3) Abb. 15: Mediane Überlebenszeit bei behandelten
 (1) und unbehandelten (0) Fällen von
 GranMix

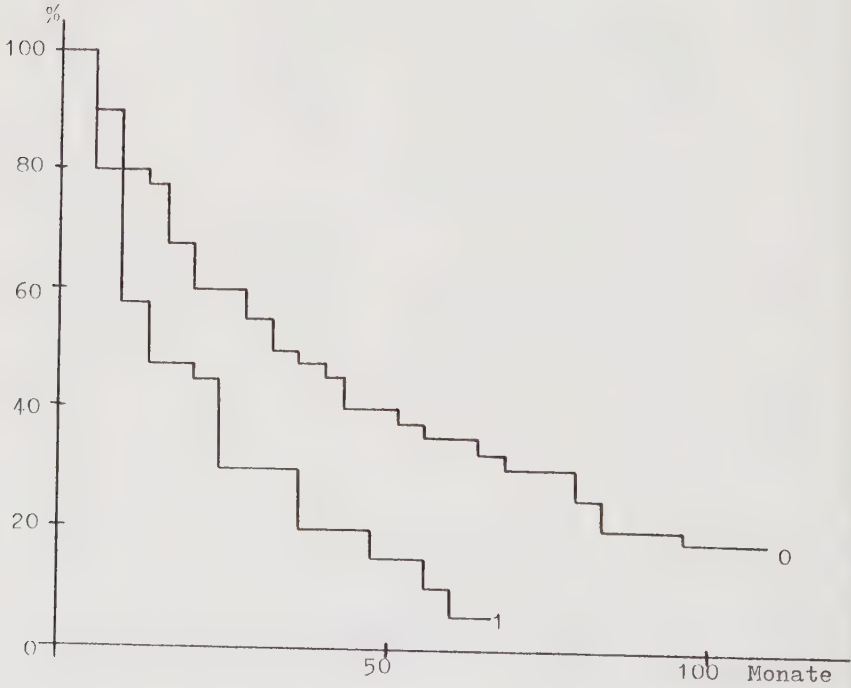


Tabelle 32: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
 Beziehung zur Therapie (TER) bei
 GranMix

a) Basisstatistik

TER	n	ÜLZ in m
Keine Therapie	78	32
Therapie	<u>29</u>	11
Summe	107	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	7,770	0,0053
Savage (Mantel-Cox)	11,064	0,0009

Tabelle 33: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
 Beziehung zur Therapie (TER) bei MF

a) Basisstatistik

TER	n	ÜLZ in m
Keine Therapie	308	26
Therapie	<u>97</u>	12
Summe	405	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	8,926	0,0028
Savage (Mantel-Cox)	9,416	0,0022

Tabelle 34: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in
 Beziehung zur Therapie (TER) bei OMS

a) Basisstatistik

TER	n	ÜLZ in m
Keine Therapie	225	38
Therapie	<u>60</u>	10
Summe	285	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	32,564	0,0000
Savage (Mantel-Cox)	22,105	0,0000

Zum Myelotomiezeitpunkt bereits therapierte Patienten besitzen eine signifikant kürzere Lebenserwartung als nicht behandelte sowohl bei PV (ÜLZ = 114 m : 134 m) als auch bei CML (ÜLZ = 16 m : 29 m), GranMix (ÜLZ = 16 m : 32 m), MF (ÜLZ = 12 m : 26 m) und OMS (ÜLZ = 10 m : 38 m).

Bei PT, U.MegM und MegMix ist eine Überprüfung dieses Sachverhaltes nicht möglich wegen der jeweiligen zu geringen Fallzahl innerhalb des therapierten Patientenkollektivs (s. Tab. 12, 13, 14).

3. Unterteilung des zum Myelotomiezeitpunkt
nicht behandelten Patientenkollektivs nach
speziellen histologischen Gruppen

3.1 Vergleich der medianen Überlebenszeit der
histologischen Gruppen

Tabelle 35 stellt die medianen Überlebenszeiten der verschiedenen histologischen Gruppen einander gegenüber; dieser Sachverhalt wird in Abbildung 18 veranschaulicht.

Abb. 18: Mediane Überlebenszeit der histologischen Gruppen bei unbehandelten Fällen

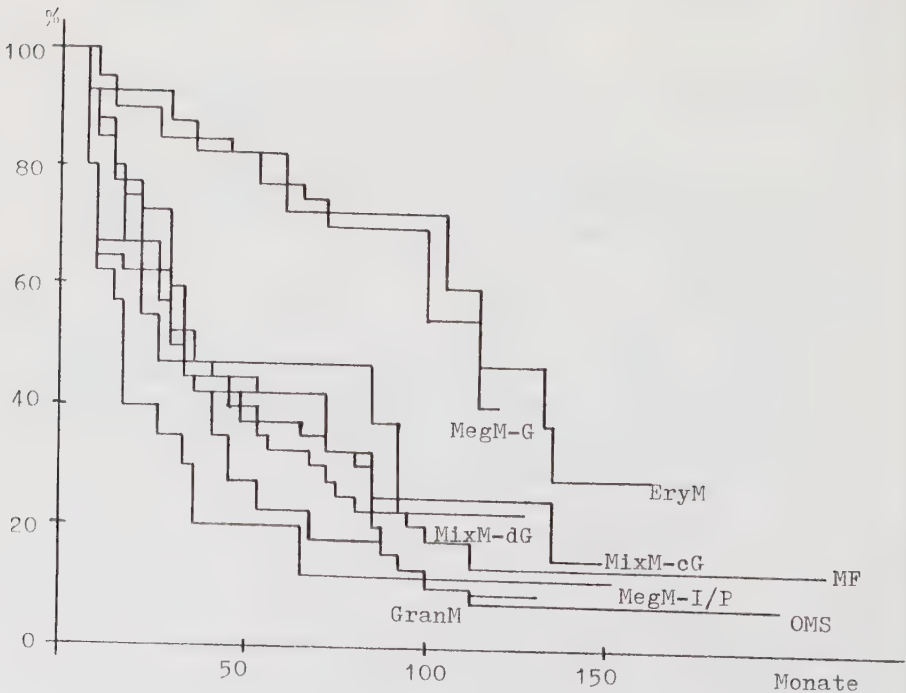


Tabelle 35: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) der
 histologischen Gruppen (HIST) bei
 unbehandelten Fällen

a) Basisstatistik

HIST	n	ÜLZ in m
EryM	43	115
GranM	65	32
MegM-G	27	114
MegM-I/P	38	14
MixM-dG	18	23
MixM-cG	52	34
MF	52	34
OMS	<u>110</u>	29
Summe	405	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	49,521	0,0000
Savage (Mantel-Cox)	52,688	0,0000

Man kann erkennen, daß die EryM (ÜLZ = 115 m) und die MegM-G (ÜLZ = 114 m) mit einer besseren Prognose verknüpft sind als die GranM (ÜLZ = 32 m), die MegM-I/P (ÜLZ = 14 m), die MixM-dG (ÜLZ = 23 m), die MixM-cG (ÜLZ = 34 m), die MF (ÜLZ = 34 m) und die OMS (ÜLZ = 29 m); dieser Sachverhalt ist statistisch signifikant.

3.2 Mediane Überlebenszeit in Beziehung
 zum OMS-Grad bei OMS

Es wurden drei OMS-Grade definiert (s. Tab. 36):

Tabelle 36:	Definition der einzelnen OMS-Grade
OMS-Grad 1:	Markfibrose mit Osteoidneubildung
OMS-Grad 2:	Markfibrose mit kräftiger Osteoidneubildung und plurifokaler Neubildung von Geflechtknochen
OMS-Grad 3:	Markfibrose mit Osteokondensation und Obstruktion der Markräume

In Tabelle 37 und Abbildung 19 werden die medianen Überlebenszeiten der drei OMS-Grade miteinander verglichen.

Abb. 19: Mediane Überlebenszeit nach Grad der
 OMS bei unbehandelten Fällen

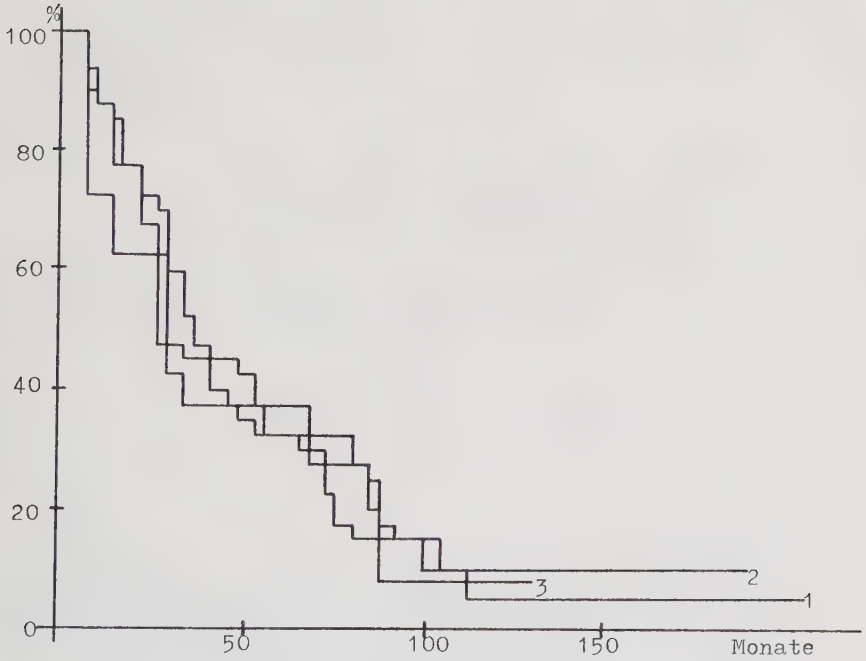


Tabelle 37: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) nach
Grad der OMS bei unbehandelten Fällen

a) Basisstatistik

OMS-Grad	n	ÜLZ in m
1	47	34
2	45	27
3	<u>19</u>	23
Summe	111	

b) Vergleichsstatistik

	Wilcoxon (Breslow)		Savage (Mantel-Cox)	
	statistic	p-value	statistic	p-value
Grad 1: Grad 2	0,513	0,4737	0,245	0,6210
: Grad 3	1,952	0,1623	0,573	0,4489
Grad 2: Grad 3	0,634	0,4259	0,095	0,7580

Bezüglich der medianen Überlebenszeit unterschieden sich die verschiedenen OMS-Grade nicht signifikant: OMS-Grad 1 (ÜLZ = 34 m), OMS-Grad 2 (ÜLZ = 27 m), OMS-Grad 3 (ÜLZ = 23 m).

4. Unterteilung des zum Myelotomiezeitpunkt
unbehandelten Patientenkollektivs nach
hämatologischen Gruppen

In den Tabellen 38 - 41 werden die medianen Überlebenszeiten der verschiedenen hämatologischen Hauptgruppen und Untergruppen wiedergegeben (Definitionen der einzelnen Gruppen s. S. 23, 24), dies wird in den Abbildungen 20 - 23 veranschaulicht.

4.1 Vergleich der medianen Überlebenszeit nach
hämatologischen Hauptgruppen

Abb. 20: Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen
Hauptgruppen bei unbehandelten Fällen

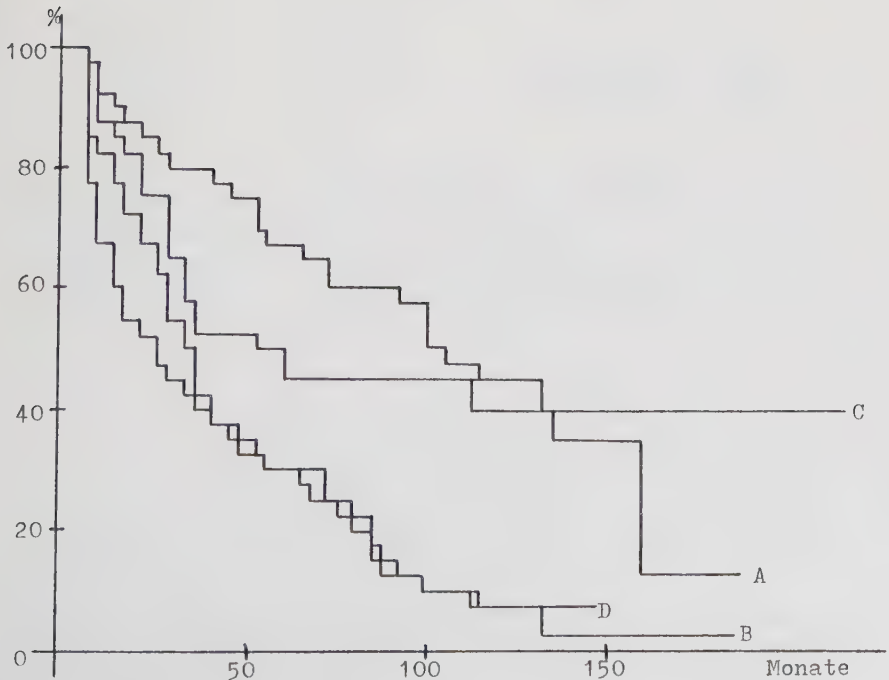


Tabelle 38: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) nach
 hämatologischen Hauptgruppen (HHG)
 bei unbehandelten Fällen

a) Basisstatistik

HHG	n	ÜLZ in m
A	81	101
B	154	31
C	68	50
D	150	22
(M	<u>13</u>	-)
Summe	453	
	(466)	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	43,451	0,0000
Savage (Mantel-Cox)	49,313	0,0000

Durch die längste mediane Überlebenszeit zeichnet sich die hämatologische Hauptgruppe A aus (ÜLZ = 101 m), gefolgt von C (ÜLZ = 50 m), B (ÜLZ = 31 m) und D (ÜLZ = 22 m); dies ist auch statistisch signifikant.

4.2

Vergleich der medianen Überlebenszeit
nach hämatologischen Untergruppen

- (1) Abb. 21: Mediane Überlebenszeit der hämatologischen
Untergruppen A 1 und A 2 bei unbehandelten
Fällen

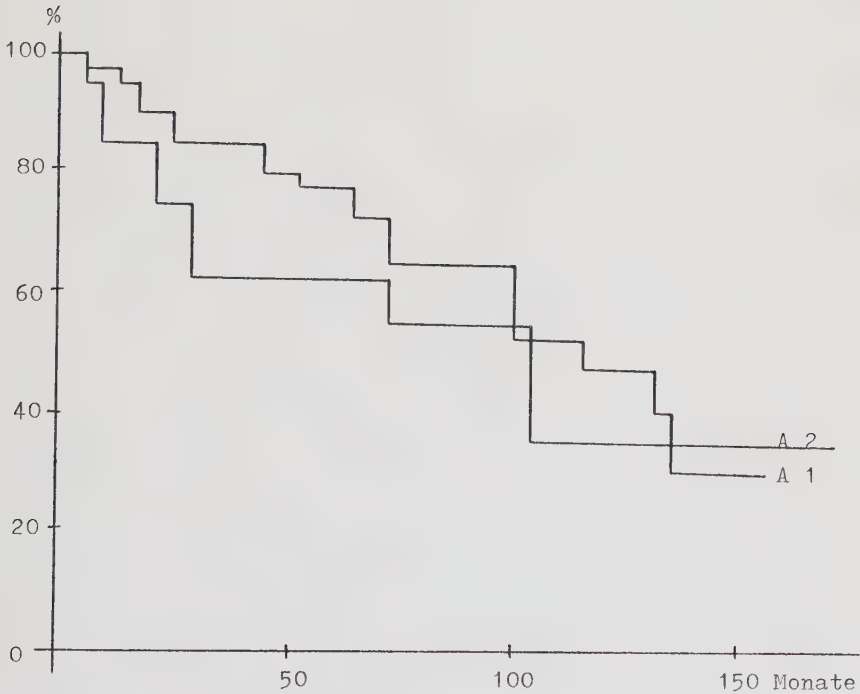


Tabelle 39: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) nach
 hämatologischen Untergruppen (HUG)
 A 1 und A 2 bei unbehandelten Fällen

a) Basisstatistik

HUG	n	ÜLZ in m
A 1	34	114
A 2	<u>21</u>	101
Summe	55	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	1,683	0,1945
Savage (Mantel-Cox)	0,296	0,5862

(2) Abb. 22: Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen
Untergruppen B 1 und B 2 bei unbehandelten
Fällen

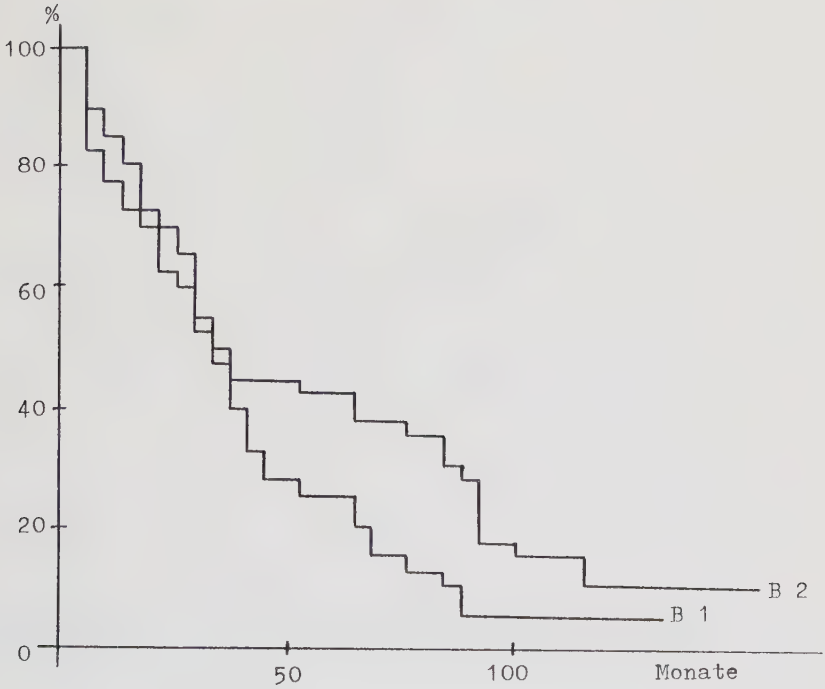


Tabelle 40: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) nach den
 hämatologischen Untergruppen (HUG) B 1
 und B 2 bei unbehandelten Fällen

a) Basisstatistik

HUG	n	ÜLZ in m
B 1	80	30
B 2	<u>66</u>	32
Summe	146	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	0,273	0,6015
Savage (Mantel-Cox)	2,456	0,1170

(3) Abb. 23: Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen
Untergruppen C 1 und C 2 bei unbehandelten
Fällen

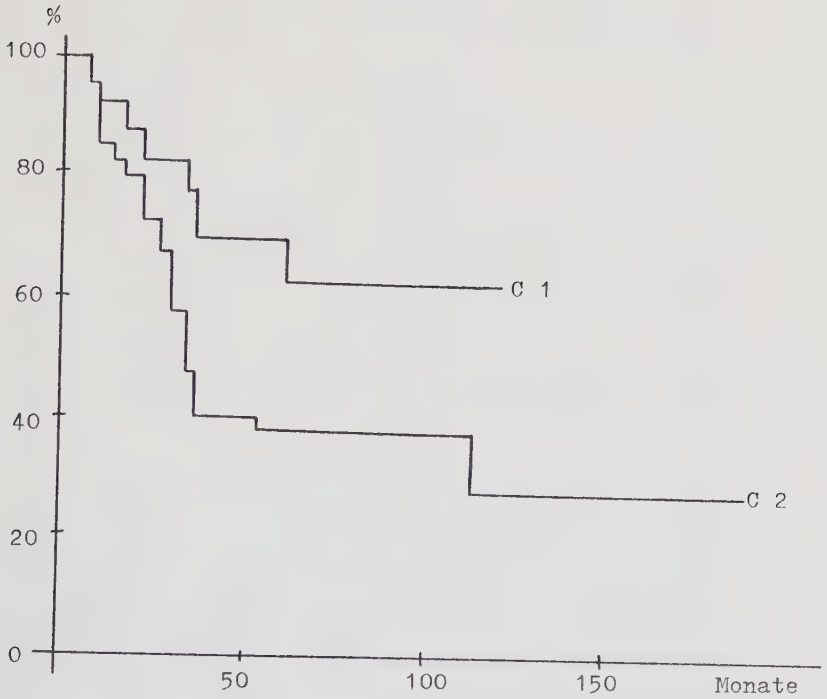


Tabelle 41: Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) nach
 hämatologischen Untergruppen (HUG) C 1
 und C 2 bei unbehandelten Fällen

a) Basisstatistik

HUG	n	ÜLZ in m
C 1	25	-
C 2	<u>43</u>	31
Summe	68	

b) Vergleichsstatistik

	statistic	p-value
Wilcoxon (Breslow)	3,447	0,0634
Savage (Mantel-Cox)	4,448	0,0349

Vergleicht man die hämatologischen Untergruppen A 1 (ÜLZ = 114 m) und A 2 (ÜLZ = 101 m), B 1 (ÜLZ = 30 m) und B 2 (ÜLZ = 32 m), C 1 (ÜLZ: Angabe nicht möglich, da zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht 50 % des Patientenkollektivs verstorben waren) und C 2 (ÜLZ = 31 m) miteinander, so ergibt sich jeweils kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lebenserwartung.

5. Todesursachen bei CMFPD

Die Tabellen 42 und 43 teilen die verschiedenen Todesursachen und ihre Häufigkeit bei den einzelnen Krankheitsbildern des chronischen myeloproliferativen Syndroms mit.

Tabelle 42:

Todesursachen beim chronischen myeloproliferativen Syndrom

Todesursachen	PV		CML		PT/U. MegM		MF		OMS		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Blutungen	10	26,3	47	30,9	9	23,7	18	18,9	15	25,0	99	25,8
Infektion	8	21,1	48	31,6	15	39,5	45	47,4	25	41,7	141	36,8
Herz-Kreislauf-Versagen	5	13,2	45	29,6	10	26,3	26	27,4	17	28,3	103	26,9
Lungenembolie	9	23,7	3	2,0	1	2,6	2	2,1	1	1,7	16	4,2
Multiple Hirnthrombosen	4	10,5	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1,0
Nierenversagen	2	5,3	7	4,6	1	2,6	4	4,2	1	1,7	15	3,9
Lungenödem	-	-	1	0,7	2	5,3	-	-	1	1,7	4	1,0
Leberversagen	-	-	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1	0,3
Summe	38	100,1	152	100,1	38	100,0	95	100,0	60	100,1	383	99,9

Tabelle 43: Häufigkeit eines Blastenschubs im Finalstadium beim myeloproliferativen Syndrom

Finalstadium	CML		MF		OMS		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%
- mit Blastenschub	59	38,8	27	28,4	21	35,0	107	34,8
- ohne Blastenschub	<u>93</u>	<u>61,2</u>	<u>68</u>	<u>71,6</u>	<u>39</u>	<u>65,0</u>	<u>200</u>	<u>65,1</u>
Summe	152	100,0	95	100,0	60	100,0	307	99,9

Für 307 der 1533 verstorbenen Patienten (20,0 %) konnte die Todesursache abgeklärt werden.

Die wichtigsten Todesursachen in der Reihenfolge der Häufigkeit sind die Infektion (36,8 %), das Herz-Kreislauf-Versagen (26,9 %), die hämorrhagische Diathese (25,8 %), die Lungenembolie (4,2 %), das Nierenversagen (3,9 %), multiple Hirnthrombosen (1,0 %), das Lungenödem (1,0 %) und das Leberversagen (0,3 %)

Ein Blastenschub im Finalstadium tritt nur bei CML, MF und OMS auf. Eine derartige Blastenkrise zeigt sich bei der CML in 38,8 %, der MF in 28,4 % und der OMS in 35,0 % der Todesfälle.

F. Diskussion

Definition der Überlebenszeit und Datengewinnung

Aufgabe dieser Studie war es, den Einfluß der Markfibrose auf das Überleben bei den Haupt- und Untergruppen der chronischen myeloproliferativen Syndrome zu untersuchen. Dies geschah an Hand von Vergleichen der medianen Überlebenszeit, des Zeitraums, innerhalb dessen 50 % eines Patientenkollektivs verstorben sind. Er wurde vom Datum der Biopsiediagnose an berechnet. Dieses Datum entspricht zwar nicht dem (unbestimmbaren) Krankheitsbeginn, aber im allgemeinen dem Auftreten ernsterer Krankheitssymptome.

Leider lag nicht für jeden Patienten das gesamte Spektrum an erforderlichen klinischen Daten vor. Deshalb konnten einige Ergebnisse nur mit sehr kleinen Zahlen belegt werden. Manche Aussagen mußten daher relativiert werden.

Auch konnte nicht für das gesamte Patientengut die mediane Überlebenszeit ermittelt werden, da nicht für jeden Casus die Heimatanschrift eruiert und deshalb das jeweils zuständige Einwohnermeldeamt bzw. das Standesamt oder die Gemeindeverwaltung um Auskunft gebeten werden konnte. Nur in 25 % aller Todesfälle konnten Unterlagen über die Todesursache beschafft werden.

Solche Probleme treten bei allen retrospektiven Untersuchungen in Erscheinung; daher war nicht in jeder definierten Krankheitsgruppe eine ausreichend große Fallzahl vorhanden. Für die statistische Auswertung wurden nur Krankheitsgruppen mit einer Patientenzahl über 15 berücksichtigt.

Histologische Auswertung und Fibrose-Grade

Die Vergleichbarkeit der histologischen Ergebnisse wurde durch die Auswahl von technisch guten Biopsiepräparaten und die Anwendung jeweils derselben optimalen Präparations-technik gesichert. Für die statistische Brauchbarkeit der vergleichenden Auswertung garantiert die ausreichende, im Vergleich mit anderen Studien ungewöhnlich große, Fallzahl.

In Anbetracht der beobachteten Ungleichmäßigkeit der Faserentstehung im Knochenmark wurden nur drei Fibrose-Grade bei der semiquantitativen Untersuchung berücksichtigt: gefäßbezogene Sklerose (GS), Retikulumsklerose (RS) und Myelofibrose (MF). Retikulumsklerose und Myelofibrose wurden jeweils nochmals unterteilt in herdförmige (RS_1 , MF_1) und generalisierte (RS_2 , MF_2) Verlaufsform. Diesen Fibrose-Graden wurde gegenübergestellt der normale Fasergehalt (N) und die Osteomyelosklerose (OMS).

Diese Einteilung ist leicht nachvollziehbar und reproduzierbar. Ihre Zuverlässigkeit bestätigte sich beim Vergleich von Verlaufsbiopsien bei ein und demselben Patienten.

Überleben und Blutzellzahlen

Zwischen je zwei verschiedenen Graden von Erythrozytose ($> 5,5 \text{ Mio/mm}^3$), Leukozytose ($> 15.000/\text{mm}^3$) oder Thrombozytose ($> 300.000/\text{mm}^3$) im peripheren Blut und der medianen Überlebenszeit bestehen keine statistisch signifikanten Beziehungen, wohl aber unterscheiden sich diesbezüglich die genannten Gruppen untereinander: Die beste Prognose liegt vor, wenn nur eine ausgeprägte Erythrozytose ($> 5,5 \text{ Mio/mm}^3$) (A) besteht. Eine noch relativ hohe Lebenserwartung zeigen Patienten, die nur eine Thrombozytose ($> 300.000/\text{mm}^3$) (C) aufweisen. Leukozytose ($> 15.000/\text{mm}^3$) (B) und normale bis erniedrigte Blutzellzahlen (D) korrelieren dagegen mit er-

heblicher Lebensverkürzung (s. Tab. 38, 39, 40, 41 und Abb. 20, 21, 22, 23).

Die hämatologischen Gruppen A, B, C und D wiederum entsprechen bestimmten Untergruppen der CMPD auch hinsichtlich der Prognose (s. Tab. 18, 35, 38 und Abb. 1, 18, 20). In den genannten Beziehungen kommt somit vor allem die unterschiedliche Lebenserwartung der Untergruppen der CMPD zum Ausdruck; unmittelbare Beziehung zwischen dem Ausmaß von Untergruppen-typischen Blutbildveränderungen und Prognose waren nicht feststellbar. Zum sicheren Ausschluß von solchen wäre allerdings eine weniger summarische Aufgliederung nach Blutzellzahlen erforderlich gewesen.

Überleben und histologischer Krankheitstyp

Beim Vergleich der medianen Überlebenszeit ergibt sich für die Erythrozytäre Myelose (EryM) und die Megakaryozytäre Myelose, Typ G (MegM-G) die beste Prognose, gefolgt von der Gemischten Myelose, Typ cG (MixM-cG), der Myelofibrose (MF), der Granulozytären Myelose (GranM), der Osteomyelosklerose (OMS), der Gemischten Myelose, Typ dG (MixM-dG) und der Megakaryozytären Myelose Typ I/P (MegM-I/P) (s. Tab. 35 und Abb. 18). Damit werden die Ergebnisse aus 2.2 wiedergespiegelt, denn die verschiedenen histologischen Gruppen entsprechen bestimmten klinischen Hauptdiagnosen: EryM: klinisch PV, GranM: klinisch CML; MegM-G: klinisch PT; MegM-I/P: klinisch nicht signifikant, MixM-dG/cG: klinisch Subleukämie, MF: klinisch MF; OMS: klinisch OMS. Die rein histologische Charakterisierung der Untergruppen der CMPD erweist sich somit einer gemischt klinisch-hämatologischen Klassifizierung als ebenbürtig in Bezug auf die Voraussage der mittleren Lebenserwartung.

Markfibrose bei den verschiedenen Gruppen der CMPD

Aus unserer Studie geht hervor, daß bei allen Krankheitsgruppen aus dem Kreis der CMPD eine Faser Vermehrung im

Knochenmark vorkommt, wenn auch in verschiedener Ausprägung und Häufigkeit. Bei PV, CML, PT und MegMix findet sich meist nur eine gefäßbezogene Sklerose oder herdförmige Retikulumsklerose (s. Tab. 10, 11, 12, 14). Dagegen weisen Biopsien bei U.MegM und GranMix häufiger eine herdförmige oder eine generalisierte Retikulumsklerose oder eine herdförmige Myelofibrose auf (s. Tab. 13, 15). Die Tendenz zur Faserbildung ist somit bei U.MegM und GranMix stärker als bei PV, CML, PT und MegMix.

Bei MF besteht in etwa 2/3 der Fälle eine diffuse, in 1/3 eine herdförmige kollagene Fibrose (s. Tab. 16).

Markfibrose und Therapie

Nach der Überzeugung zahlreicher Autoren beeinflusst eine zytostatische oder ^{32}P -Therapie die Faserentstehung und -vermehrung im Knochenmark bei PV nicht (23, 48, 98, 115); unsere Ergebnisse widersprechen dieser Ansicht nicht (s. Tab. 10). Dies trifft auch für GranMix zu (s. Tab. 15). Dagegen soll bei CML durch Radio- und Chemotherapie eine sekundäre Markfibrose entstehen (18, 23, 33). Unsere Untersuchungen lassen dies nicht ausschließen (s. Tab. 11): Während nämlich Biopsien von zum Myelotomiezeitpunkt schon therapierten Patienten häufiger eine generalisierte Retikulumsklerose oder eine herdförmige Myelofibrose aufwiesen, war dies bei nicht behandelten Patienten seltener der Fall. Eine herdförmige Retikulumsklerose tritt in beiden Kollektiven mit ungefähr gleicher Häufigkeit auf. Für die MF besteht ein ähnlicher Sachverhalt (s. Tab. 16): In Myelotomien von therapierten Kranken fand sich häufiger eine generalisierte, bei nicht therapierten Patienten häufiger eine herdförmige Myelofibrose. Allerdings konnte auch nicht ausgeschlossen werden, daß die schon vorbehandelten Kranken einer Gruppe mit durchschnittlich schwereren und/oder längeren Krankheitsverläufen angehörten.

Die Frage, ob bei PT, U.MegM und MegMix bestimmte Therapie-
maßnahmen die Faserentstehung und - vermehrung im Knochen-
mark beeinflussen, konnte schon wegen zu kleiner Fallzahlen
im Kollektiv der bereits therapierten Patienten nicht be-
antwortet werden (s. Tab. 12, 13, 14).

Markfibrose und Überlebensprognose

Übereinstimmend mit der Literatur konnte gezeigt werden,
daß die PV und die PT die beste Prognose besitzen (s. Tab.
1, 18, 26 und Abb. 1, 9) (3). Dagegen haben die CML, die
U.MegM, die MegMix, die GranMix, die MF und die OMS unter-
schiedliche kürzere Lebenserwartungen (s. Tab. 2, 3, 18, 26
und Abb. 1, 9) (34).

Ob eine pathologische Faserbildung im Knochenmark generell
die Lebenserwartung von Kranken mit CMPD beeinflußt, ist
noch nicht bekannt. Bei der CML soll eine bereits zum
Diagnosezeitpunkt vorhandene pathologische Faservermehrung
die Lebenserwartung verkürzen (37). Dies bestätigte sich
in unserer Studie bei noch nicht behandelten Patienten.
Eine Überprüfung dieses Sachverhalts bei bereits thera-
pierten Kranken war aufgrund zu kleiner Fallzahl nicht
möglich (s. Tab. 20, 28 und Abb. 3, 11).

Der Grad der pathologischen Faservermehrung zeigte bei
nicht therapierten Patienten mit CML keine Beziehung zur
medianen Überlebenszeit (s. Tab. 20 und Abb. 3); anders
bei behandelten Patienten: Hier war bei Vorliegen von
generalisierter Retikulumsklerose die Prognose ungünstiger
als bei nur gefäßbezogener Sklerose oder herdförmiger
Retikulumsklerose (s. Tab. 28 und Abb. 11). Diese Fest-
stellungen erlauben zwar für sich allein genommen noch
keine Aussage über einen direkten Einfluß der Markfibrose
auf die Lebenserwartung bei CML, aber doch eine ungünstige
prognostische Bewertung dieses histologischen Merkmals.

Auch bei der PV ist die Lebenserwartung ungünstiger, wenn eine Markfibrose vorliegt. Dabei ist die Prognose bei herdförmiger Myelofibrose signifikant schlechter als bei gefäßbezogener Sklerose oder herdförmiger Retikulumsklerose. Wahrscheinlich liegt auch ein Unterschied zwischen der generalisierten Retikulumsklerose und der herdförmigen Myelofibrose vor, dieser ist allerdings statistisch nicht signifikant. Dies gilt nur für Patienten, die zum Myelotomiezeitpunkt noch nicht therapiert waren (s. Tab. 19 und Abb. 2). Analoge Beziehungen bei bereits behandelten Kranken mit PV sind wahrscheinlich, aber nicht statistisch signifikant (s. Tab. 27 und Abb. 10).

Demgegenüber ließ sich für die Gruppen der PT, der U.MegM, der GranMix, der MegMix und der MF eine signifikante Abhängigkeit der medianen Überlebenszeit vom Schweregrad der pathologischen Fibrosierung im Knochenmark nicht nachweisen (s. Tab. 21, 22, 23, 24, 25, 29 und Abb. 4, 5, 6, 7, 8, 12). Dasselbe gilt von der OMS, die nach histologischen Kriterien in drei Schweregrade eingeteilt werden konnte (s. Tab. 36, 37 und Abb. 19). Mit Ausnahme der PT war bei diesen Gruppen allerdings ein Vergleich zwischen Fällen mit normalem und vermehrtem Fasergehalt nicht möglich, teils definitionsgemäß (MF, OMS) teils wegen der geringen Zahl der Kranken mit normalem Fasergehalt im Knochenmark (U.MegM, GranMix, MegMix).

Markfibrose und Todesursachen

Fibrotische Umwandlung der Knochenmarksräume verursacht schließlich den Schwund der Hämatopoiese. Daraus folgt eine Knochenmarkinsuffizienz mit Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Aufgrund dieser Knochenmark- und Blutbildveränderungen resultieren im weiteren Krankheitsverlauf nicht selten sekundäre Komplikationen, denen der Patient schließlich erliegt. So waren sekundäre Infektionen,

Herz-Kreislauf-Versagen und Blutungen die häufigsten Todesursachen. Dies trifft sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die verschiedenen Krankheitsbilder bei CMPD zu (s. Tab. 42). Sehr selten führten Lungenembolie, Nierenversagen, multiple Hirnthrombosen, Lungenödem oder Leberversagen unmittelbar zum Tod, thromboembolische Komplikationen waren relativ häufig bei der PV anzutreffen. Die Todesursachen unserer Fälle waren also von den Angaben der Literatur nicht verschieden (16, 27, 29, 36, 44, 53, 61, 69, 82, 87, 97, 99, 100, 102, 103). Die sekundäre Markfibrose ist jedoch nur ein Faktor unter vielen (z. B. Patientenalter, Blutbildveränderungen, Vorhandensein einer Arteriosklerose, eines Diabetes, einer arteriellen Hypertonie), der das Auftreten dieser sekundären Komplikationen begünstigt. Diese Aussagen gestatten zwar noch keine Angaben über einen direkten Einfluß der Markfibrose auf das Vorkommen dieser tödlichen Komplikationen, wohl aber eine ungünstige prognostische Beurteilung dieses histologischen Merkmals.

Eine Blastenkrise im Finalstadium ließ sich nur bei der CML, der MF und der OMS beobachten (s. Tab. 43). Bei der CML bestand in 38,8 % der Todesfälle unmittelbar vor dem Tod ein Blastenschub; andere Autoren geben Werte zwischen 50 % und 70 % an (66, 82). Der Prozentsatz von 28,4 % Blastenkrisen bei MF entspricht den Angaben der Literatur (6, 99, 100). Bei OMS liegen unsere Werte mit 35 % deutlich höher als frühere Zahlen (25 %) (6, 99, 100). Vergleiche zwischen verschiedenen Untersuchern sind aber wegen der unterschiedlichen Diagnosekriterien nicht sinnvoll.

G. Zusammenfassung

Bei 2421 Patienten mit einer klinisch und histologisch gesicherten chronischen myeloproliferativen Erkrankung wurde der Einfluß der sekundären Markfibrose auf die Lebenserwartung untersucht. Dabei wurden folgende Untergruppen, definiert nach histologischen (Beckenkammbiopsie) und klinischen Kriterien, berücksichtigt: reifzellige Megakaryozytäre Myelose, Polycythaemia vera, gemischt megakaryozytär - granulozytäre Myelose, Osteomyelosklerose, Chronische Myeloische Leukämie, Myelofibrose und unreifzellige Megakaryozytäre Myelose. Die Reihenfolge entspricht der Dauer der medianen Überlebenszeit.

Bei der Chronischen Myeloischen Leukämie und der Polycythaemia vera zeigen Patienten mit normalem Fasergehalt im Knochenmark eine signifikant längere mediane Überlebenszeit als solche mit pathologischer Faserbildung. Ein Einfluß der Therapie auf dieses Verhalten war statistisch nicht zu sichern. Eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Markfibrose und der Lebenserwartung war für unbehandelte Kranke mit Polycythaemia vera und für behandelte Kranke mit Chronischer Myeloischer Leukämie nachzuweisen. Bei den übrigen Gruppen werden solche Beziehungen nicht statistisch faßbar.

Unmittelbare Beziehung zwischen dem Ausmaß der Untergruppentypischen Blutbildveränderungen und der Überlebensprognose waren nicht feststellbar.

Der Vergleich einer rein histologischen mit der üblichen klinisch-hämatologischen Charakterisierung von Untergruppen der CMPD zeigt gute Übereinstimmung der Überlebensdaten zwischen den entsprechenden Gruppen.

Fortschreitende Fibrosierung der blutbildenden Markräume kann mit einem Blastenschub ebenso wie mit aplastischer Hämatopoiese-Störung einhergehen. Die größere Häufigkeit von tödlichen Komplikationen durch Anämie, Infektion oder Blutung kann in allen Untergruppen bei CMPD zumindest teilweise auf die faserige Markverödung bezogen werden.

Knochenmarkfibrose bei einigen Untergruppen von CMPD erweist sich somit nicht nur als ein prognostisches Kriterium, das schon in einem frühen Krankheitsstadium durch die Beckenkammbiopsie erkennbar wird, sondern auch als eine unmittelbar lebensgefährdende krankheitstypische Komplikation, die die künftige Therapieforschung herausfordert.

H. Literaturverzeichnis

1. APITZ, K.: Zur Histogenese der Knochenveränderungen bei osteosklerotischer Anämie. Verh. Dtsch. Path. 31 (1938) 486
2. ARENDT, J., GLOOR, W.: Resultate der Röntgenbestrahlung bei chronischen Leukämien. Strahlentherapie 44 (1932) 715
3. BARTL, R., BURKHARDT, R., JÄGER, K., FRISCH, B., PAPPENBERGER, R., KETTNER, G.: Histologische Klassifizierung der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (MPD). Verh. Dtsch. Ges. Path. 67 (1983) 235
4. BENEDETTI, J., HSCF u. YVEN, K., HSCF: PlL. In: BMPD - 77, Biomedical Computer Programs (W.J. Dixon, M. B. Brown), 743. University of California Press, Berkeley - Los Angeles - London, 1977
5. BEST, W. R., LIMARZI, L. R., PONCHER, H. G.: Longevity in leucemia. J. Lab. & Clin. Med. 38 (1951) 789
6. BOURONCLE, B. A., DOAN, C. A.: Myelofibrosis. Clinical, hematological and pathologic study of 110 patients. Amer. J. med. Sci. 243 (1962) 698
7. BOUSSER, J., BILSKI - PASQUIER, G., BLANC, C.: Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie mit Röntgenstrahlen und Myleran. In: Deutscher Röntgenkongreß 1966, Teil B, Strahlenbehandlung und Strahlenbiologie. Sonderband 64 z. Strahlentherapie. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1967
8. BOYD, W.: The relationship of polycythemia vera to duodenal ulcer. Amer. J. med. Sci. 187 (1934) 589

9. BURKHARDT, R.: Methodische Untersuchungen zur Acrylateinbettung größerer lipidreicher Gewebeproben. Blut 13 (1966 a) 337
10. BURKHARDT, R.: Ein neues Verfahren zur histologischen Präparation von Biopsien aus Knochenmark und Knochen. Blut 14 (1966 b) 30
11. BURKHARDT, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen. Klin. Wschr. 44 (1966 c) 326
12. BURKHARDT, R.: Histologie am Kunststoffschnitt. Verh. Dtsch. Ges. Path. 67 (1983) 8
13. BURKHARDT, R., BARTL, R., BEIL, E., DEMMLER, K., HOFFMANN, E., KRONSEDER, A., IRRGANG, U., ULRICH, M., WIEMANN, H., LANGECKER, H., SAAR, U.: Myelofibrosis-Osteosclerosis Syndrome - Review of Literature and Histomorphology. In: Advances in the Biosciences 16, 9. Pergamon - Press, Vieweg - Braunschweig 1975
14. BURKHARDT, R., BARTL, R., JÄGER, K., FRISCH, B., KETTNER, G., MAHL, G., SUND, M.: Chronic Myeloproliferative Disorders (CMPD). I. General Aspects. II. Problems of Classification. Path. Res. Pract. 179 (1984) 131
15. CALABRESI, P., MEYER, O. O.: Polycythemia vera: I. Clinical and laboratory manifestations. II. Course and therapy. Ann. int. Med. 50 (1959) 1182
16. CHIEVITZ, E., THIEDE, T.: Complications and Causes of Death in Polycythaemia vera. Acta Med. Scand. 172 (1962) 513

17. COHEN, S. M.: Chronic myelogenous leukemia with myelofibrosis. Arch. int. Med. 119 (1967) 620
18. CZITOBER, H.: Probleme und Ergebnisse der Knochenmarkbiopsie bei Blutkrankheiten. Blut 9 (1963) 104
19. DAMESHEK, W.: Some speculations on the myeloproliferativ disorders. Blood 6 (1951) 372
20. DIBROMOMANNITOL COOPERATIVE STUDY GROUP: Survival of chronic myeloid leukemia patients treated by dibromomannitol. Europ. J. Cancer 9 (1973) 583
21. DOAN, C. A., and others: Radioactive phosphorus, P^{32} , 6-year clinical evaluation of internal radiation therapy. J. Lab. & Clin. Med. 32 (1947) 943
22. DRAPIER, P.: La myélose aleucémique (ostéo-fibro-réticulo-myélose). Lyon: Imprimerie des Beaux-arts 1957
23. DUHAMEL, G., NAJMAN, A., ANDRE, R.: L'histologie de la moelle osseuse dans la maladie de Vaquez et le problème de la myelosclérose. Nouv. Rev. franç. Hemat. 10 (1970) 209
24. EHRHART, H.: Epidemiologie, Differentialdiagnose und Diagnose der chronischen myeloischen Leukämie. In: Leukämie (R. Gross, J. van de Loo, Hrsg.), 387. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1972
25. ELLIS, L. D., JENSEN, W. N., WESTERMAN, M. P.: Marrow Iron. An evaluation of depleted stores in a series of 1332 needle biopsies. Ann. int. Med. 61 (1964) 44

26. ELLIS, J. T., et al.: The bone marrow in polycythemia vera. Semin. Hemat. 12 (1975) 433
27. EMBERGER, J.-M., WAGNER, A., IZARN, P.: La terminaison en leucémie aiguë de l'ostéomyélobiose avec métaplasie myéloïde hépatosplénique. Nouv. Rev. franç. Hemat. 9 (1969) 375
28. FISCHER, R.: Neue Aspekte der pathologischen Anatomie Anatomie der Leukosen. Internist 9 (1968) 457
29. FISCHER, R., SCHAFFER, H. E.: Die pathologische Anatomie der Leukosen. In: Leukämie (R. Gross, J. van de Loo, Hrsg.), 1. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1972
30. FRESEN, O.: On osteomyelosclerosis. Acta path. jap. 11 (1961) 87
31. FRICK, P. G.: Primary thrombocythemia. Helv. med. Acta 35 (1969) 20
32. FRIEDEL, H. L., STORAASLI, J. P.: Symposium on radioactive isotopes; therapeutic application of radioactive phosphorus with special reference to treatment of primary polycythemia and chronic myeloid leukemia. J. Clin. Investigation 28 (1949) 1308
33. GÄRTNER, W., SCHIFF, A., RENTSCH, I.: Myelofibrosen bei Leukämien. Med. Klin. 68 (1973) 1475
34. GEORGII, A.: Histopathologie und Klinik der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 67 (1983) 214

35. GERHARTZ, H.: Chronic myeloid leukaemia: course, life expectancy, and an analysis of dibromomannitol and busulfan treatment. *Haematologica* 57 (1972) 775
36. GLASS, J. L., WASSERMAN, L. R.: Primary polycythaemia. In: *Hematology*. 2nd Edition (W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev, R. W. Rundles, Hrsg.), 624. Mc Graw-Hill Book Company, New York 1977
37. GRALNICK, H. R., HARBOR, J., VOGEL, C.: Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 37 (1971) 152
38. GUNZ, F. W.: Hemorrhagic thrombocythemia: A critical review. *Blood* 15 (1960) 706
39. GUNZ, F. W.: Myelofibrosis. In: *Hematology*. 2nd Edition (W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev, R. W. Rundles, Hrsg.), 797. Mc Graw-Hill Book Company, New York 1977
40. HARDISTY, R. M., WOLFF, H. H.: Haemorrhagic thrombocythaemia: A clinical and laboratory study. *Brit. J. Haemat.* 1 (1955) 30
41. HARRISON, E. K., REEVES, R. J.: Roentgen treatment of leukemia, with report of pregnancy in case of lymphatic leukemia. *Radiology* 32 (1939) 284
42. HAUT, A., ABBOTT, W. S., WINTROBE, M. M., CARTWRIGHT, G. E.: Busulfan in the Treatment of Chronic Myelocytic Leukemia. The Effect of Long Term Intermittent Therapy. *Blood* 17 (1961) 1
43. HELLY, K.: Leukämien. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Bd. 1, Tl. 2, 1015. Springer - Verlag, Berlin 1927

44. HICKLING, R. A.: Chronic non-leukemic myelosis.
Quart. J. Med. 6 (1937) 253
45. HÖFER, R., MANNHEIMER, E., REIMER, E. E., VETTER, H.:
Therapie der chronischen myeloischen Leukämie mit
kolloidalem Radiogold (Au 198). In: Radioisotope in
der Hämatologie, 347. Stuttgart: Schattauer 1963
46. HOFFMAN, W. J., CRAVER, L. F.: Chronic myelogenous
leukemia; value of irradiation and its effect on
duration of life. J. A. M. A. 97 (1931) 836; correction
97 (1931) 1011
47. HUNSTEIN, W., HARWERTH, H.-G., RAJUS, S.: Bioptische
Untersuchungen zur Frage der therapiebedingten
Knochenmarkfibrosen bei der chronischen myeloischen
Leukämie. Med. Klin. 60 (1965) 991
48. HUNSTEIN, W., HAUSWALDT, Ch., PIXBERG, H. U., UHL, N.:
Bioptische Untersuchungen zur Frage der Faservermehr-
ung im Knochenmark bei P^{32} -behandelter Polycythämie.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 72, Kongr. (1966) 280
49. HUNSTEIN, W., HAUSWALDT, Ch.: Die Osteomyelofibrose.
Klin.Wschr. 52 (1974) 305
50. IKKALA, E., RAPOLA, J., KOTILAINEN, M.: Polycythemia
vera and myelofibrosis. Scand. J. Haemat. 4 (1967) 453
51. KAMIYAMA, R.: Fibrous long spacing-like fibers in the
bone marrow of myeloproliferative disorders. Virchows
Arch B Cell. Pathol. 39 (1982) 285
52. KOLER, R. D.: Prognosis in the myelofibrosis-myeloid
metaplasia syndrome. Clin. Res. Proc. 5 (1957) 57

53. KORST, D. R., CLATANOFF, D. V., SCHILLING, R. F.:
On myelofibrosis. Arch. Int. Med. 97 (1956) 169
54. KRAUSS, S.: Chronic myelocytic leukemia with features
simulating myelofibrosis with myeloid metaplasia.
Cancer (Philad.) 19 (1966) 1321
55. KREBS, C., BICHEL, J.: Results of roentgen treatment
in chronic myelogenous leukosis. Acta radiol. 28
(1947) 697
56. LAWRENCE, J. H.: Polycythemia physiology, diagnosis
and treatment, based on 303 cases. In: Modern medical
monographs. New York and London: Grune & Stratton 1955
57. LAWRENCE, J. H., DOBSON, R. L., LOW-BEER, B. V. A.,
BROWN, B. R.: Chronic myelogenous leukemia; study of
129 cases in which treatment was with radioactive
phosphorus. J. A. M. A. 136 (1948) 672
58. LEAVELL, B. S.: Chronic leukemia; study of incidence
and factors influencing duration of life. Amer. J. Med.
Sci. 196 (1938) 329
59. LEDLIE, E. M.: Treatment of polycythaemia vera bei
 P^{32} . Proc. roy. Soc. Med. 59 (1966) 1095
60. LEIGH, T. F., CORLEY, C. C., HUGULEY, C. M., ROGERS,
J.M.: Myelofibrosis. Amer. J. Roentgenol. 82 (1959) 182
61. LENNERT, K.: Blut und Knochenmark. In: Lehrbuch der
Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
30. neubearbeitete Auflage (M. Eder, P. Gedigk, Hrsg.),
343. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York
1977

62. LINMAN, J. W., BETHELL, F. H.: Agnogenic myeloid metaplasia. *Amer. J. Med.* 22 (1957) 107
63. MASSHOFF, W., HEINZEL, W.: Das pathologisch- anatomische Bild der Urethan - behandelten chronischen Myelose. *Dtsch. med. Wochr.* 75 (1950) 1722
64. MAYER, M.: Die Polycythämia vera. In: *Das Knochenmark* (W. Queißer, Hrsg.), 321. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978
65. Mc ALPINE, K. R., GOLDEN, R., EDSALL, Katharine S.: Roentgen treatment of chronic leucemia. *Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy* 26 (1931) 47
66. MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S WORKING PARTY FOR THERAPEUTIC TRIALS IN LEUKEMIA: Chronic granulocytic leukemia: Comparison of radiotherapy and busulfan therapy. *Brit. med. J.* 1968 I, 201
67. MINOT, G. R., BUCKMAN, T. E., ISAACS, R.: Chronic myelogenous leukemia; age incidence, duration and benefit derived from irradiation. *J. A. M. A.* 82 (1924) 1489
68. MODAN, B., LILLENFELD, A. M.: Polycythemia vera and leukemia. The role of radiation treatment. *Medicine* (Baltimore) 44 (1965) 305
69. MOHR, C. P., KUHN, M., SCHNEIDER, W.: Was bestimmt die Prognose beim myeloproliferativen Syndrom? *Med. Klin.* 79 (1984) 514
70. MONFARDINI, S., GEE, T., FRIED, J., CLARKSON, B.: Survival in chronic myelogenous leukemia: influence of treatment and extent of disease at diagnosis. *Cancer* (Philad.) 31 (1973) 492

71. MUSSHOF, K., BOUTIS, L., OBRECHT, P., KARSCH, T.:
Die Lebenserwartung der chronischen myeloischen Leukämie in Abhängigkeit von individuellen und krankheitsspezifischen Faktoren und der Therapie. Freiburger Ergebnisse 1947 - 1966. Klin. Wschr. 47 (1969) 179
72. NATHANSON, I. T., WELCH, C. E.: Life expectancy and incidence of malignant disease. V. Malignant lymphoma, fibrosarcoma, malignant melanoma, and osteogenic sarcoma. Am. J. Cancer 31 (1937) 598
73. OBERHOFFER, G., SCHMITZ - DRÄGER, H. G., THURN, P.:
Die Strahlenbehandlung der chronischen Leukämie. Strahlentherapie 108 (1959) 325
74. OBRECHT, P.: Die Lebenserwartung Hämoblastosekranker;
In: Deutscher Röntgenkongreß 1966, Teil B, Strahlenbehandlung und Strahlenbiologie. Sonderband 64 zur Strahlentherapie. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1967
75. OECHSLIN, R. J.: Osteomyelosklerose und Skelett. Acta haemat. (Basel) 16 (1956) 214
76. OGUMA, S., TAKATSUKI, K., UCHINO, H. KAMADA, N.
OGUMA, N., KURAMOTO, A.: Factors Influencing Survival in Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelocytic Leukemia. Cancer 50 (1982) 2928
77. OSGOOD, E. E.: The results of a 15 - year - program of treatment of the chronic leukemia with titrates, regulary spaced total - body irradiation with ^{32}P or X - rays. Proc. 6th Congr. Hematology. New York 1958

78. OSGOOD, E. E.: Contrasting incidence of acute monocytic and granulocytic leukemias in P^{32} treated patients with polycythemia vera and chronic lymphocytic leukemia. J. Lab. Clin. Med. 64 (1964) 560
79. OSGOOD, E. E.: Polycythemia Vera: Age Relationships And Survival. Blood 26 (1965) 243
80. OSGOOD, E. E., SEAMAN, A. J.: Treatment of chronic leukemias, results of therapy by titrated, regularly spaced total body radioactive phosphorus, or roentgen irradiation. J. A. M. A. 150 (1952) 1372
81. PASCUCCI, L. M.: Chronic leukemia: statistical study of symptoms, duration of life, and prognosis. Radiology 39 (1942) 75
82. PAULISCH, R., KOEPPEN, K.-M., ANAGNOU, J., GERHARTZ, H.: Überlebenszeit und Todesursachen der chronischen myeloischen Leukämie. In: Erkrankungen der Myelopoese (A. Stacher und P. Höcker, Hrsg.) 387. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1976
83. PEACE, R. J.: Myelonecrosis, extramedullary myelopoiesis and leukoerythroblastosis. A mesenchymal reaction to injury. Amer. J. Path. 29 (1958) 1029
84. PERKINS, J., ISRAELS, M. C. G., WILKINSON, J. P.: Polycythaemia vera: Clinical studys on a series of 127 patients managed without radiation therapy. Quart. J. Med. N. S. 33 (1964) 499
85. PHAIR, J. P., ANDERSON, R. E., NAMIKI, H.: The Central Nervous System in Leukemia. Ann. int. Med. 61 (1964) 863

86. PITCOOK, J. A., REINHARD, E. H., JUSTUS, B. W., MENDELSON, R. S.: A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. *Ann. int. Med.* 57 (1962) 73
87. PRIBILLA, W.: Klinik und Therapie der Polycythaemia vera. In: *Erkrankungen der Myelopoese* (A. Stacher und P. Höcker, Hrsg.), 463. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1976
88. REINHARD, E. H., MOORE, C. V., BIERBAUM, O. S., MOORE, S.: Radioactive phosphorus as therapeutic agent; review of literature and analysis of results of treatment of 155 patients with various blood dyscrasias, lymphomas and other malignant neoplastic diseases. (*J. Lab. & Clin. Med.* 31 (1946) 107
89. REINHARD, E. H., NEELY, L., SAMPLES, D. M.: Radioactive phosphorus in the treatment of chronic leukemias: long-term results over a period of 15 years. *Ann. int. Med.* 50 (1959) 942
90. RIEDER, H.: die langjährige Myeleranthherapie und ihre Nebenwirkungen. *Proc. 7th Congr. europ. Soc. Haemat.* London 1959, Part II, 308, 1960
91. ROBERTS, B. E., MILES, D. W., WOODS, C. G.: Polycythaemia vera and myelosclerosis: A bone marrow study. *Brit. J. Haemat.* 16 (1969) 75
92. ROSENTHAL, D. S., MOLONEY, W. C.: Myeloid metaplasia: A study of 98 cases. *Postgrad. Med.* 45 (1969) 136
93. ROUX, A., FISCHER, J., BRÜNNER, H.: Ergebnisse der Splenektomie bei Myelofibrose. In: *Erkrankungen der Myelopoese* (A. Stacher und P. Höcker, Hrsg.), 440. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1976

94. SCHOEN, D., BAUER, R.: Ergebnisse der Milzbestrahlung bei 175 Fällen mit chronischer myeloischer Leukämie. Strahlentherapie 135 (1968) 1
95. SCHULZ, A., KNÖR, H.: Vergleichende histologische und klinische Untersuchungen zur Stadieneinteilung von Polycythaemia vera und Osteomyelosklerose. Verh. Dtsch. Ges. Path. 67 (1983) 247
96. SCHWARZENBERG, L., MATHE, G., POUILLART, P., WEINER, R., LOCOUR, J., GENIN, J., SCHNEIDER, M., DE VASAL, F., HAYAT, M., AMIEL, J. L., SCHLUMBERGER, J. R., JASMIN, C., ROSENFELD, C.: Hydroxyurea, leucopheresis and splenectomy in chronic myeloid leukemia at the preblastic phase. Brit. med. J. 1973 I, 700
97. SILVERSTEIN, M. N.: Primary or hemorrhagic thrombocythemia. Arch. int. Med. 122 (1968) 18
98. SILVERSTEIN, M. N.: Postpolycythemia myeloid metaplasia. Arch. int. Med. 134 (1974) 113
99. SILVERSTEIN, M. N., GOMES, M. R., REMINE, W. H., ELVEBACK, L. R.: Agnogenic myeloid metaplasia. Arch. int. Med. 120 (1967) 546
100. SILVERSTEIN, M. N., LINMAN, J. W.: Causes of death in agnogenic myeloid metaplasia. Mayo Clin. Proc. 44 (1969) 36
101. SHIMKIN, M. B., METTIER, S. R., BIERMAN, H. R.: Myelocytic leukemia: analysis of incidence, distribution and fatality, 1910 - 1948. Ann. int. Med. 35 (1951) 194
102. STECHER, G., WOLFERS, H., NETTESHEIM, P.: Polycythaemia vera. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1861

103. STECHER, G., REINHARDT, G.: Polyglobulie und Polycythaemia vera. In: Handbuch der Inneren Medizin (H. Schwiegk, Hrsg.), 2. Bd., T. 2, 847. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York 1970
104. STODTMEISTER, R., SANDKÜHLER, S.: Osteosklerose und Knochenmarkfibrose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953
105. SZUR, L., LEWIS, S. M., GOOLDEN, A. W.: Polycythemia vera and its treatment with radiophosphorus. Quart. J. Med., N. S. 23 (1959) 397
106. SZUR, L., LEWIS, S. M.: The haematological complications of polycythaemia vera and treatment with radioactive phosphorus. Brit. J. Radiol. 39 (1966) 122
107. TAKÁCSI - NAGY, L., BENEDEK, Sz., GAZÓ, J., GRÁF, F.: Über die Osteomyelofibrose auf Grund von 60 eigenen Fällen. In: Erkrankungen der Myelopoese (A. Stacher und P. Höcker, Hrsg.), 435. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1976
108. TANZER, J., LORTHOLARY, P., LEJEUNE, F., HAMPE, A., BOIRON, M., BERNARD, J.: Intérêt des techniques cytochimiques pour l'étude des modifications de l'équipement enzymatique des leucocytes au cours des leucémies. Nouv. Rev. franç. Hémat. 6 (1966) 317
109. TINNEY, W. S., HALL, B. E., GIFFIN, H. Z.: Polycythemia vera and peptic ulcer. Mayo Clin. Proc. 18 (1943) 24
110. TIVEY, H.: The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemia. Am. J. Roentgenol. 72 (1954) 68

111. TIBIANA, M., FLAMANT, R., ATTIE, E., HAYAT, M.:
A study of hematological complications occurring in
patients with polycythemia vera treated with ^{32}P .
Blood 32 (1968) 536
112. UDOJI, W. C., RAZAVI, S. A.: Mastcells and myelo-
fibrosis. Am. J. Clin. Path. 63 (1975) 203
113. VARKI, A., LOTTENBERG, R., GRIFFITH, R., REINHARD,
E.: The syndrome of idiopathic myelofibrosis. A cli-
nicopathologic review with emphasis on the prognostic
variables predicting survival. Medicine (Baltimore)
62 (1983) 353
114. VIDEBAEK, A.: Polycythemia vera (course and therapy)
Acta Med. Scand. 138 (1950) 179
115. WARD, H. P., BLOCK, M. H.: The natural history of
agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical
evaluation of its relationship with the myeloprolif-
erative syndromes. Medicine (Baltimore) 50 (1971)
357
116. WARTLICK, V., MARTIN, H.: Chronische myeloische
Leukämie. Behandlungsergebnisse von 1954 - 1963.
Ther. d. Gegenw. 10 (1964) 1299
117. WASSERMAN, L. R.: Polycythaemia vera - its course and
treatment. Relation to myeloid metaplasia and leukemia.
Bull. N. Y. Acad. Med. 3 (1954) 343
118. WASSERMAN, L. R., GILBERT, H. S.: Surgical bleeding
in polycythemia vera. Ann. N. Y. Acad. Sci. 115
(1964) 122

119. WASSERMAN, L. R., GILBERT, H. S.: Complications of polycythemia vera. Semin. Haemat. 3 (1966) 199
120. WATT, W. L.: Leukaemia and deep x-ray therapy. Guy's Hosp. Rep. 86 (1936) 175

I. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

<u>1.</u>	<u>Tabellenverzeichnis</u>	Seite
Tab. 1:	Mediane Überlebenszeit bei Polycythaemia vera	6
2:	Mediane Überlebenszeit bei Chronischer Myeloischer Leukämie	8
3:	Mediane Überlebenszeit bei Myelofibrose/ Osteomyelosklerose	12
4:	Definition der hämatologischen Hauptgruppen	23
5:	Definition der hämatologischen Untergruppen	24
6:	Die verschiedenen Hauptdiagnosen und ihre Häufigkeit	25
7:	Beobachtungszeitraum für jede Hauptdiagnose und das Gesamtkollektiv	26
8:	Anteil der verstorbenen und noch lebenden Patienten am Gesamtkollektiv am 31. 7. 1984	27
9:	Anteil der verstorbenen Patienten am Gesamtkollektiv pro durchschnittlichem Beobachtungszeitraum	28
10:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei PV	29
11:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei CML	30
12:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei PT	31
13:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei U.MegM	32

Tab. 14:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei MegMix	33
15:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei GranMix	34
16:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei MF	35
17:	Häufigkeitsverteilung der Faserstufen bei OMS	35
18:	Mediane Überlebenszeit nach Haupt- diagnosen bei unbehandelten Fällen	37
19:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei unbehandelten Fällen von PV	39
20:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei unbehandelten Fällen von CML	42
21:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei unbehandelten Fällen von PT	44
22:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei unbehandelten Fällen von U.MegM	46
23:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei unbehandelten Fällen von MegMix	48
24:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei unbehandelten Fällen von GranMix	50
25:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei unbehandelten Fällen von MF	52

Tab. 26:	Mediane Überlebenszeit nach Hauptdiagnosen bei behandelten Fällen	54
27:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei behandelten Fällen von PV	56
28:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei behandelten Fällen von CML	58
29:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Faserstufe bei behandelten Fällen von MF	61
30:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Therapie bei PV	63
31:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Therapie bei CML	65
32:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Therapie bei GranMix	67
33:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Therapie bei MF	69
34:	Mediane Überlebenszeit in Beziehung zur Therapie bei OMS	71
35:	Mediane Überlebenszeit der histologischen Gruppen bei unbehandelten Fällen	73
36:	Definition der einzelnen OMS-Grade	74
37:	Mediane Überlebenszeit nach Grad der OMS bei unbehandelten Fällen	76
38:	Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen Hauptgruppen bei unbehandelten Fällen	78
39:	Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen Untergruppen A 1 und A 2 bei unbehandelten Fällen	80

Tab. 40:	Mediane Überlebenszeit nach den hämatologischen Untergruppen B 1 und B 2 bei unbehandelten Fällen	82
41:	Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen Untergruppen C 1 und C 2 bei unbehandelten Fällen	84
42:	Todesursachen beim chronischen myeloproliferativen Syndrom	85
43:	Häufigkeit eines Blastenschubs im Finalstadium beim myeloproliferativen Syndrom	86

<u>2.</u>	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	Seite
Abb. 1:	Mediane Überlebenszeit nach Hauptdiagnosen bei unbehandelten Fällen	36
2:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei unbehandelten Fällen von PV	38
3:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei unbehandelten Fällen von CML	41
4:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei unbehandelten Fällen von PT	43
5:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei unbehandelten Fällen von U.MegM	45
6:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei unbehandelten Fällen von MegMix	47
7:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei unbehandelten Fällen von GranMix	49
8:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei unbehandelten Fällen von MF	51
9:	Mediane Überlebenszeit nach Hauptdiagnosen bei behandelten Fällen	53
10:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei behandelten Fällen von PV	55
11:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei behandelten Fällen von CML	57
12:	Mediane Überlebenszeit der Faserstufen bei behandelten Fällen von MF	60
13:	Mediane Überlebenszeit bei behandelten und unbehandelten Fällen von PV	62

	Seite
Abb. 14: Mediane Überlebenszeit bei behandelten und unbehandelten Fällen von CML	64
15: Mediane Überlebenszeit bei behandelten und unbehandelten Fällen von GranMix	66
16: Mediane Überlebenszeit bei behandelten und unbehandelten Fällen von MF	68
17: Mediane Überlebenszeit bei behandelten und unbehandelten Fällen von OMS	70
18: Mediane Überlebenszeit der histologischen Gruppen bei unbehandelten Fällen	72
19: Mediane Überlebenszeit nach Grad der OMS bei unbehandelten Fällen	75
20: Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen Hauptgruppen bei unbehandelten Fällen	77
21: Mediane Überlebenszeit der hämatologischen Untergruppen A 1 und A 2 bei unbehandelten Fällen	79
22: Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen Untergruppen B 1 und B 2 bei unbehandelten Fällen	81
23: Mediane Überlebenszeit nach hämatologischen Untergruppen C 1 und C 2 bei unbehandelten Fällen	83

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und wertvollen Diskussionen.

Mein Dank gilt insbesondere auch Herrn Professor R. Bartl und Herrn Dr. K. Jäger für ihre konstruktive Beratung und Herrn Dr. G. Kettner für die Datenaufbereitung und die statistische Beratung.

Weiterhin danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben.

Lebenslauf

Am 25. April 1960 wurde ich in Viechtach, Landkreis Regen, als Sohn des Justizhauptsekretärs i. R. Rudolf Helmer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Hess, geboren. Mein Glaubensbekenntnis ist römisch-katholisch.

Ich besuchte vier Klassen Volksschule, und zwar von 1966 bis 1970 in Viechtach. Anschließend trat ich in das Dominicus-von-Linprun-Gymnasium in Viechtach über, wo ich am 27. Juni 1979 das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife erhielt.

Sodann nahm ich am 1. Oktober 1979 an der Universität Regensburg das Studium der Humanmedizin auf. Nach bestandener Ärztlicher Vorprüfung (25. August 1981) wechselte ich an die Technische Universität München, wo ich am 26. August 1982 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, am 22. März 1985 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und am 17. April 1986 den mündlichen Teil und am 23. April 1986 den schriftlichen Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung erfolgreich ablegte. Die Approbation erhielt ich am 9. Mai 1986.

Seit 2. Juni 1986 bin ich in der radiologischen Abteilung des Hauptkrankenhauses Deggendorf als Assistenzarzt tätig.

Ich bin ledig und wohne bei meinen Eltern in Viechtach, Am Kreuz 15.

